UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 1973-1974 N° 278

THESE

pour le DOCTORAT d'ETAT en MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

en juillet 1974

PAR

Marc VIRONNEAU

LE FLUNITRAZÉPAM EN NEURO-ANESTHÉSIE

Membres du Jury

MM. L. LARENG	*Président*
J. ESPAGNO, R. SARRAZIN, C. VIRENQUE	*Assesseurs*
F. LAZORTHES	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE FOURNIE
27, boulevard Riquet, 27

1974

LE FLUNITRAZÉPAM EN NEURO-ANESTHÉSIE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549604_0065

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER - TOULOUSE
U. E. R. DES SCIENCES MÉDICALES

ANNÉE UNIVERSITAIRE : 1973-1974 N° 278

THESE

pour le DOCTORAT d'ETAT en MEDECINE

présentée et soutenue publiquement

en juillet 1974

PAR

Marc VIRONNEAU

LE FLUNITRAZÉPAM EN NEURO-ANESTHÉSIE

Membres du Jury

MM. L. LARENG	*Président*
J. ESPAGNO	
R. SARRAZIN	*Assesseurs*
C. VIRENQUE	
F. LAZORTHES	*Suppléant*

TOULOUSE
IMPRIMERIE FOURNIE
27, boulevard Riquet, 27

1974

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

UNIVERSITÉ PAUL-SABATIER

118, route de Narbonne — 31 - TOULOUSE

Président de l'Université ..... M. LARENG
1er Vice-Président ..... M. MATHIS
2e Vice-Président ..... M. MARTIN

TABLEAU DU PERSONNEL

UNITÉS D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DES SCIENCES MÉDICALES

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Purpan .... M. BOLLINELLI

Directeur de l'Unité des Sciences Médicales Toulouse-Rangueil .. M. ENJALBERT

HONORARIAT

Doyen honoraire ..... M. CALVET
Doyen honoraire ..... M. BRUSTIER

Doyen honoraire ..... M. LAZORTHES

Professeur honoraire ..... M. VALLOIS
Professeur honoraire ..... M. TAPIE
Professeur honoraire ..... M. DELAS
Professeur honoraire ..... M. RISER
Professeur honoraire ..... M. BUGNARD
Professeur honoraire ..... M. VINCENT
Professeur honoraire ..... M. MOREL
Professeur honoraire ..... M. BOUISSET
Professeur honoraire ..... M. CALMETTES

Professeur honoraire ..... M. THOMAS
Professeur honoraire ..... M. LAGROT
Professeur honoraire ..... M. DESFORGES-MERIEL
Professeur honoraire ..... M. FABRE P.
Professeur honoraire ..... M. JAHIER
Professeur honoraire ..... M. SENDRAIL
Professeur honoraire ..... M. PONS
Professeur honoraire ..... M. SOREL

PROFESSEURS

Clinique Médicale et Cardiologique. . . .. M. DARDENNE
Clinique Médicale Sud ..... M. GADRAT
Clinique Chirurgicale ..... M. GEDEON
Clinique Chirurgicale A et Gynécologie. . . .. M. POULHES
Clinique Chirurgicale B et du Cancer. . . .. M. GRIMOUD
Clinique Chirurgicale Infantile et Orthopédie. . . .. M. PASQUIÉ
Clinique Chirurgicale Orthopédique et Traumatologique ..... M. FICAT
Clinique de Chirurgie Cardio-vasculaire. . . .. M. ENJALBERT
Clinique des Maladies Cutanées et Syphilitiques. . . .. M. BAZEX
Clinique des Maladies des Voies Urinaires. . . .. M. LHEZ
Clinique des Maladies Infectieuses. M. ARMENGAUD
Clinique Médicale Infantile A .... M. DALOUS
Clinique Médicale Infantile B .... M. REGNIER
Clinique de Neuro-Chirurgie .... M. LAZORTHES G.
Clinique Neurologique et Psychiatrique. . . .. M. GÉRAUD
Clinique Obstétricale ..... M. PONTONNIER
Clinique Odonto-Stomatologique .. M. CADENAT
Clinique Ophtalmologique ..... M. DEODATI
Clinique O.R.L. et Chirurgie Maxillo-faciale. . . .. M. CLAUX
Clinique de Pneumo-phtisiologie. M. DELAUDE

Clinique Rhumatologique ..... M. RUFFIÉ R.
Accouchement et Obstétricie Sociale. . . .. M. MONROZIÈS
Anatomie. . . .. M. BASTIDE
Anatomie Pathologique ..... M. FABRE J.
Anatomie Appliquée ..... M. JUSKIEWENSKI
Anesthésie et Réanimation ..... M. LARENG L.
Bactériologie et Virologie ..... Mme ENJALBERT
Biophysique Médicale A ..... M. AUVERGNAT
Biophysique Médicale B ..... M. BRU
Cardiologie Clinique et Expérimentale. . . .. M. CALAZEL
Biochimie Médicale ..... M. VALDIGUIÉ P
Electro-Radiologie. . . . . M. ROULLEAU
Embryologie Générale ..... M. BROUSSY J.
Hématologie. . . .. M. BIERME R.
Histologie. . . .. M. BIMES
Hydrologie, Thérapeutique et Climatologie. . . . . M. DENARD
Hygiène et Médecine Sociale .... M. MONNIER
Immunologie. . . . . M. DUCOS
Médecine Légale et Médecine du Travail. . . .. M. GREZES-RUEFF
Pathologie Chirurgicale ..... M. DAMBRIN
Pathologie Générale et Médecine Expérimentale. . . .. M. BOULARD
Pathologie Médicale ..... M. RIBAUT
Physiologie. . . .. M. BESSOU
Physiologie Appliquée et Pharmacologie. . . .. M. BAISSET
Séméiologie et Clinique Médicale. M. LAPORTE J.
Thérapeutique. . . .. M. DARNAUD

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie Pathologique	M. BOUISSOU
Biochimie Médicale	M. DOUSTE-BLAZY
Dermatologie, Vénéréologie	M. DUPRÉ
Histologie et Embryologie	M. GUILHEM
Histologie et Embryologie	M. PLANEL
Neurologie et Neuro-Psychologie	M. RASCOL
Physiologie et Pharmacologie	M. MONTASTRUC
Pneumo-Phtisiologie	M. MIGUÉRES
Médecine Interne	M. LE TALLEC
Psychiatrie	M. GAYRAL
Ophtalmologie	M. BEC
Médecine Générale	M. ARLET
Neuro-Chirurgie	M. ESPAGNO J.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie Pathologique	M. FABRE J.
Bactériologie, Parasitologie, Virologie	Mme LARENG M.-B.
Biochimie Médicale	M. VALDIGUIÉ P.
Carcinologie	M. ESTRADE
Chirurgie Générale	M. SARRAZIN
Chirurgie Générale	M. ESCAT J.
Chirurgie Générale	M. COSTAGLIOLA
Chirurgie Infantile	M. GAUBERT
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. ESCHAPASSE
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BÈS
Médecine Générale et Thérapeutique	M. BOLLINELLI
Médecine Générale Thérapeutique	M. SUC
Médecine Générale	M. RIBET
Médecine Interne	M. FÉDOU R.
Neurologie	M. GUIRAUD-CHAUMEIL
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie plastique	M. UTHEZA G.
Parasitologie	M. LARROUY
Physiologie	M. GERAL J.-P.
Physiologie	M. PAGÈS B.
Radiologie	M. COMBES P.

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

Anatomie et Organogénèse	M. BÉCUE
Anatomie Pathologique	M. RUMEAU
Anesthésiologie	M. VIRENQUE C.
Bactériologie-Virologie	Mme DIDIER
Biophysique	M. RÉGIS
Biophysique	M. GUIRAUD R.
Cancérologie	M. CARTON M.
Cardiologie	M. BERNADET
Cardiologie	M. BOUNHOURE
Chirurgie Générale	M. GOUZI
Chirurgie Thoracique et Cardio-vasculaire	M. PUEL
Gynécologie et Obstétrique	M. PONTONNIER G.
Hépato-Gastro-Entérologie	M. PASCAL
Histologie, Embryologie, Cytogénétique	M. SOLEILHAVOUP
Immunologie, Hématologie, Maladies du Sang	M. COLOMBIÈS
Médecine Interne	M. GALINIER
Médecine du Travail	M. PUJOL M.
Néphrologie	M. CONTE J.
Neurochirurgie	M. LAZORTHES Y
O. R. L.	M. LACOMME
Orthopédie, Traumatologie, Chirurgie	M. GAY
Plastique et Reconstruction	M. BARTHE Ph.
Pédiatrie Génétique Médicale	M. GHISOLFI
Pédiatrie Génétique Médicale	M. ROCHICCIOLI
Pneumo-Phtisiologie	M. ALBARÈDE J.-L.
Pneumo-Phtisiologie	M. JOVER
Physiologie	M. BESOMBES
Psychiatrie	M. MORON
Radiologie	M. MANELFE
Radiologie	M. PUTOIS
Rhumatologie	M. FOURNIÉ A.
Rééducation Fonctionnelle et Hydrologie, Stomatologie	M. FABIE
Thérapeutique, Réanimation Médicale	M. SALVADOR
Urologie	M. PONTONNIER F

AGRÉGÉS LIBRES

Chirurgie Générale	M. SOUQUET
Pathologie Expérimentale	M. GLEIZES
Obstétrique	M. ESPAGNO G.

ADMINISTRATION

Secrétaire Général de l'Université	M. PRINEAU J.-P

Liste arrêtée le 8 avril 1974.

L'Université Paul-Sabatier déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats.
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

Je dédie cette thèse

A MON PERE

A MA MERE

A FABRICE, MON FILS

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS

MONSIEUR LE PROFESSEUR Guy LAZORTHES

Au cours du stage effectué dans votre Service, nous avons pu apprécier votre extrême gentillesse, jamais en défaut, votre grande expérience de l'acte chirurgical.

Nous vous remercions de vos aimables conseils.

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR L. LARENG

Président de l'Université Paul-Sabatier
Professeur d'Anesthésie et de Réanimation
Médecin des Hôpitaux, Chef de Service
Chevalier de l'Ordre national du Mérite

Vous nous honorez en nous acceptant parmi vos élèves et en venant présider notre Jury de thèse.

Qu'il nous soit permis de vous remercier de l'extrême bienveillance que vous nous avez toujours témoignée.

A NOS JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR Jacques ESPAGNO

Professeur Agrégé de Neurochirurgie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger notre thèse.

Votre enseignement nous est précieux. Qu'il nous soit permis de vous dire toute notre reconnaissance et notre profond attachement.

MONSIEUR LE PROFESSEUR René SARRAZIN

Professeur de Chirurgie Générale
Chirurgien des Hôpitaux

Nous vous savons gré d'avoir bien voulu siéger à notre Jury de thèse et nous vous assurons de notre gratitude.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Christian VIRENQUE

Maître de Conférences Agrégé d'Anesthésiologie
Médecin des Hôpitaux

Nous admirons le dynamisme avec lequel vous dirigez le Service d'Assistance Médicale d'Urgence.

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger notre thèse.

MONSIEUR LE PROFESSEUR Frank LAZORTHES

Maître de Conférences Agrégé de Chirurgie Générale

Nous vous sommes très reconnaissant d'avoir accepté de juger notre thèse.

A M^me^ LE DOCTEUR M.-Th. ESPAGNO

Pour la confiance que vous nous avez témoignée et l'enseignement que vous nous avez prodigué.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. CAMPAN

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR M.-J. BAUVIN

A MADEMOISELLE LE DOCTEUR M.-L. CLERGUE

Nous vous remercions de l'aide que vous avez apportée dans l'élaboration de ce travail.

AUX INFIRMIERES ET SECRETAIRES
DE LA CLINIQUE DE NEUROCHIRURGIE

A TOUT LE PERSONNEL DE LA CLINIQUE
DE NEUROCHIRURGIE

En remerciement de leur dévouement.

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS 19

PLAN 21

CHAPITRE PREMIER. — PLACE THEORIQUE DU FLUNITRAZEPAM DANS L'EVOLUTION DES TECHNIQUES NEURO-ANESTHESIQUES 23

CHAPITRE II. — RAPPEL PHARMACOLOGIQUE . . . 27

CHAPITRE III. — EXPERIMENTATION ANIMALE — ETUDE DES EFFETS DU FLUNITRAZEPAM SUR LA PRESSION INTRA-CRANIENNE 35

CHAPITRE IV. — ESSAIS CLINIQUES EN NEURO-ANESTHESIE 53

— Technique anesthésique au flunitrazépam 54

— Sémiologie de l'anesthésie au flunitrazépam . 60

CONCLUSIONS 79

BIBLIOGRAPHIE 81

AVANT-PROPOS

Il était logique d'envisager l'utilisation du flunitrazépam en neuro-anesthésie, du seul fait de ses parentés pharmacodynamiques, puisqu'il appartient à la famille des benzodiazépines dont un représentant au moins, le diazépam, est couramment utilisé dans ce domaine depuis 1962 (3, 4). *Ses caractéristiques pharmacologiques propres autorisent l'approche clinique.*

Nos premiers essais remontent à deux ans. C'est de propos délibéré que nous les avons conduits sans hâte. Ils ont été grandement facilités par l'expérience acquise à Toulouse avec la molécule voisine qu'est le diazépam et aussi par les essais parallèles que d'autres ont réalisés en chirurgie générale.

PLAN

1) Nous déterminerons en quelques lignes la place que *le flunitrazépam* pourrait théoriquement prendre dans l'évolution de la neuro-anesthésie, étant donné les impératifs et les tendances de celle-ci.

2) Nous ferons un bref rappel pharmacodynamique du produit. Ce chapitre, emprunté à la littérature, n'est pas original, encore qu'il fournisse les premiers éléments de réflexion sur l'appropriation du flunitrazépam à la neuro-anesthésie.

3) Nous rendrons compte d'une recherche expérimentale inédite effectuée au Laboratoire de la Clinique de Neurochirurgie, concernant les effets du produit sur la pression intra-crânienne du chien. Cette recherche, d'un intérêt neuro-anesthésique évident, est croyons-nous originale. En tout cas, nos investigations bibliographiques ne nous ont rien montré d'approchant au sujet de cette molécule, pas plus que de l'ensemble des benzodiazépines.

4) Nous rendrons compte enfin de nos essais cliniques qui totalisent aujourd'hui un peu plus de 100 anesthésies. Ce chapitre est, lui aussi, original en ce que la molécule considérée, déjà essayée en chirurgie générale, ne l'avait pas été dans ce domaine précis.

5) Les éléments recueillis nous permettront de tirer une conclusion quant à l'appropriation du produit à la neuro-anesthésie.

CHAPITRE PREMIER

PLACE THEORIQUE DU FLUNITRAZEPAM DANS L'EVOLUTION DES TECHNIQUES NEURO-ANESTHESIQUES

Etant donné l'accélération plus ou moins exponentielle des recherches pharmacologiques, il est intéressant de situer la place que le flunitrazépam pourrait théoriquement occuper en neuro-anesthésie par rapport aux molécules utilisées jusqu'à ce jour. Un très bref rappel historique permet d'établir ses coordonnées.

Rappel historique

1) Après avoir hésité pendant plus d'un demi-siècle entre la narcose inhalatoire (chloroforme : Horsley, 1901 ; ou l'éther : Cushing, 1902) et l'anesthésie locale (Th. de Martel, 1913 ; Cushing, 1918), on s'est résigné quelque temps à la narcose par voie rectale (avertine : Sachs, 1926), puis on s'est naturellement orienté vers la narcose veineuse barbiturique au cours des années 40 (Durshordwe, 1942 ; Hunter, 1946) sous le couvert des conditions de sécurité respiratoire qui se perfectionnèrent à cette même époque.

II) L'année 1951 (grande année pharmacologique à tous égards) est mémorable en neuro-anesthésiologie. Parmi les

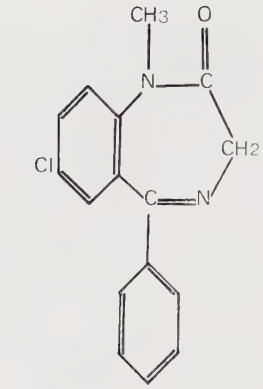
nouveautés proposées (hypotension contrôlée, neuroplégie, hibernation), la neuroplégie a ouvert une voie nouvelle. Les substances neuroleptiques proposées par H. Laborit et par P. Huguenard dans le cadre général de l'anesthésiologie se révélèrent particulièrement adéquates en neuro-anesthésiologie (21). Sortant des sentiers battus, elles faisaient passer au second plan (du moins au rang d'adjuvants) les anesthésiques généraux classiques (inhalatoires ou veineux) parce qu'elles répondaient mieux aux impératifs de la chirurgie cérébrale.

Discutée, voire combattue au début, la neuroleptanesthésie a fait son chemin dans la polémique. Elle souleva un intérêt croissant en France, en Europe, au Japon et aux U.S.A. Les auteurs de langue anglaise l'ont adoptée une dizaine d'années plus tard et sans se référer toujours aux vraies sources, mais il faut reconnaître qu'ils en ont peut-être mieux démontré les mérites qu'on ne l'avait fait en France (Ingvar et Nilson, 1961 ; Ritsema Van Eck, 1965 ; Tasker et Marshall, 1965 ; Gordon, 1968 ; etc. [17, 23, 25, 29]). Ils se sont surtout intéressés et s'intéressent surtout encore à une catégorie particulière de neuroleptiques (les butyrophénones), tandis qu'on a expérimenté en France une large gamme de molécules allant des neuroleptiques incisifs aux simples tranquillisants.

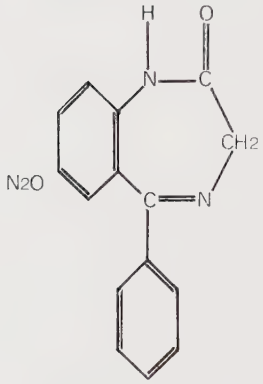
La carrière des benzodiazépines en anesthésie commence en 1962-1964. A l'origine, rien ne la laissait prévoir. Ces molécules étaient connues pour leurs effets psycho-sédatifs, myorelaxants et anticonvulsivants. Le diazépam, timidement proposé d'abord comme pré-anesthésique, fut essayé en 1962 à la Clinique Neurochirurgicale de Toulouse et préconisé en 1964 comme agent principal (Campan Sr et coll. [3, 4]). Intéressant en chirurgie générale, malgré sa faible puissance hypnotique, il prit un intérêt de premier plan en neurochirurgie, précisément à cause de cette faible puissance. Il s'avéra être cliniquement un facteur de bon comportement cérébral et systémique per-opératoire et, par voie de conséquence, un facteur de simplification des suites (débarrassées, en tout cas, de tout trouble d'origine anesthésique). Il offrait une grande maniabilité sous l'angle ventilatoire et cardio-vasculaire. Toutefois, l'explication neurophysiologique et biochimique de

ses bons effets cliniques n'était pas évidente. Sa pauvreté en effets alpha-adrénolytiques et réticulo-inhibiteurs le plaçait dans une position marginale par rapport aux neuroleptiques. MM. Gayral et Campan ont qualifié les benzodiazépines de « quasi-neuroleptiques » ou de « neuroleptoïdes » (12). Du Cailar (communication personnelle) propose aujourd'hui de distinguer la « diazanalgésie » de la « neuroleptanalgésie ».

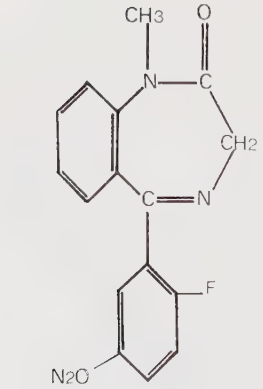
C'est dans la voie ouverte par le diazépam que s'inscrit le flunitrazépam. L'étude princeps du diazépam effectuée en 1962 à la Clinique Neurochirurgicale de l'Université de Toulouse trouve une suite logique dans l'étude de la nouvelle molécule.



DIAZÉPAM



NITRAZÉPAM



FLUNITRAZÉPAM

Fig. 1

Molécule du flunitrazépam, du nitrazépam et du diazépam

CHAPITRE II

RAPPEL PHARMACOLOGIQUE

Le flunitrazépam (*fig.* 1) est une benzodiazépine dont la formule est : (fluoro 2 phényl) - 5 méthyl - 1 nitro - 7 oxo - 2 - 3 H benzodiazépine - 1. Il diffère du diazépam (valium) par le radical R^1 qui est nitré et non chloré, par un fluor en R^2 sur le noyau phényl.

Il nous est présenté en ampoules incolores de 1 ml (= 1 mg) accompagnées d'ampoules de 1 ml d'un solvant complexe (propylène-glycol + éthyl-alcool + benzoate de soude + acide benzoïque). La dissolution doit être faite extemporanément. La solution est compatible avec les solutés ordinaires (salés ou glucosés).

Toxicité (cf. tableau I).

La D.L. 50 chez la souris par voie intra-péritonéale est de 390 mg/kg et, *per os*, de 1 400 mg/kg. Ces doses sont nettement supérieures à celles des autres diazépines et, notamment, le double de celle du diazépam. Toutes les épreuves de tolérance aiguë et chronique chez le rat, le chien, sont de très bonne qualité selon les tests en vigueur. On trouvera tous les détails sur ce point dans des travaux antérieurs au nôtre (8, 15). Comme pour toutes les benzodiazépines, l'essentiel de la dégradation de la molécule paraît s'effectuer dans le foie. L'excrétion est sub-totalement rénale, une petite fraction étant éliminée par les selles.

TABLEAU I
Les D.L. 50 aiguës du flunitrazépam

	Mode d'administration	D.L. 50 en mg/kg	
		Flunitrazépam	Diazépam
Souris	Per os	1 400	720
	I.P.	390	200
Rat	Per os	2 100	

Les doses efficaces.

Les doses efficaces expérimentales chez l'animal sont, par contre, sensiblement inférieures aux doses équiactives du diazépam en ce qui concerne le comportement des singes agressifs, l'action sédative chez la souris batailleuse, etc. (tableau II).

Le rapport des doses efficaces et des doses léthales s'avère très intéressant au sein même de la famille des benzodiazépines.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES GENERALES

Elles s'inscrivent dans le cadre de celles des benzodiazépines en général : action inhibitrice sur le système limbique et sur le système musculaire gamma (tableau III). Cet ensemble différencie nettement les diazépines des neuroleptiques : absence d'effet alpha-bloquant, absence ou pauvreté des effets réticuloplégiques. Il explique les actions tranquillisantes, anti-convulsivantes, myorelaxantes reconnues dès l'origine à cette famille de produits.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES PARTICULIERES

— *L'action tranquillisante* a été prouvée expérimentalement chez différents animaux tels que des singes agressifs et la souris batailleuse, selon des protocoles en vigueur dans

TABLEAU II

Les doses efficaces

(Article de L. Lecron - Ars Medici, 8, 1972)

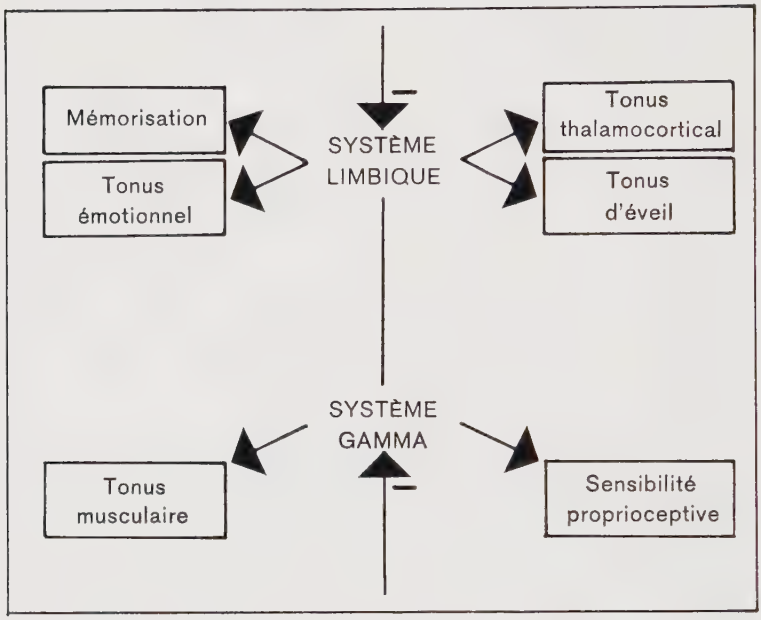
	Diazépam	RO 5 4200
Influence sur le comportement de singes agressifs	2 mg/kg per os	0,5 mg/kg per os
Action sédative chez la souris batailleuse.	10 mg/kg per os	0,8 mg/kg per os
Blocage du réflexe spinal du chat.	0,4 mg/kg per os	0,02 mg/kg per os
Dose paralytique 50 PD 50 (souris).	25 mg/kg per os	1 mg/kg per os
E. choc minimal souris.	150 mg/kg per os	133 mg/kg per os
E. choc maximal souris.	9 mg/kg per os	1,5 mg/kg per os
Antimétrazol souris 125 mg/kg.	2 mg/kg per os	0,09 mg/kg per os
Blocage de rigidité de décérébration chez le chat (IV).	1,6 mg/kg per os	5 mg/kg per os
Stimulation de l'appétit.	6 mg/kg SC 27 % 12 mg/kg SC 38 % 25 mg/kg SC 62 % 50 mg/kg SC 78 %	0
Antistrychnine-test (souris).	16 mg/kg per os	1,5 mg/kg per os

ce type d'expérimentation. Le flunitrazépam inhibe l'aptitude d'un rat à éviter les secousses électriques ; il facilite l'apprivoisement du singe, etc.

— *L'action myorelaxante* expérimentale du flunitrazépam a été déterminée en fonction de la dose entraînant la chute de 50 % des souris d'une grille inclinée ; il suffit, pour cela, d'une dose 25 fois inférieure à celle équiactive de diazépam. Il en est de même pour l'action anti-strychnine qui est déterminée par la dose qui augmente de 50 % le seuil des contrac-

TABLEAU III

Action sur le système limbique et sur le système gamma



tions musculaires après administration intraveineuse de strychnine : la dose de flunitrazépam nécessaire est 10 fois inférieure à celle du diazépam pour obtenir le même effet. L'action myorelaxante est donc particulièrement nette.

Chez l'homme, l'effet myorelaxant est cliniquement noté aussi par DE CASTRO (8). Ledit effet se prolongerait plusieurs heures après l'injection intraveineuse. Il serait surtout net chez les vieillards. Il ne serait pas suffisant pour permettre une intubation facile. Il n'est pas suffisant non plus pour assurer le relâchement en chirurgie abdominale. Son effet pourrait cependant s'ajouter à celui de la curarisation. Toujours selon DE CASTRO, les réflexes cérébro-spinaux ne sont pas modifiés.

— *L'action anti-convulsivante* du flunitrazépam sur la souris a été étudiée au moyen du test anti-métrazol dans lequel la dose effective est celle qui prévient les convulsions dans 50 % des cas après injection sous-cutanée de penthylène-

tétrazol ; il suffit pour cela de 0,09 mg/kg *per os*. Deux autres tests permettent d'étudier cette même propriété ; il s'agit des tests de l'électro-choc maximum où la dose efficace est celle qui prévient chez 50 % des souris l'extension des extrémités provoquée par un courant de 50 mA, et enfin le test de l'électrochoc minimum où la dose efficace est celle qui élève de 20 % le seuil convulsif d'un électrochoc de 6 à 9 mA chez 50 % des animaux. Ces doses sont successivement de 1,5 mg par kg *per os* et de 133 mg/kg *per os*. Chez l'homme, l'action anti-convulsivante a été confirmée et analysée par Gastaut et coll. en 1969-1971 (10, 11).

De Castro a étudié *les modifications encéphalographiques chez l'homme*. Selon lui, l'effet hypnogène clinique s'accompagne d'une accélération des fréquences sans augmentation d'amplitude. Nous n'avons personnellement pas de document à apporter sur ce point. On constatera seulement que les discrètes modifications électriques signalées par de Castro ressemblent à celles qui avaient été notées il y a une dizaine d'années par Gayral et Campan avec le diazépam (13).

Les effets cardio-vasculaires chez l'animal se résument ainsi :

1° Le flunitrazépam est dépourvu d'action alpha-bloquante rentable. Toutefois, chez le chat et à doses très élevées, il réduit légèrement l'effet vaso-constricteur de la noradrénaline. Il réduirait aussi légèrement l'effet vaso-moteur de l'histamine et de l'acétylcholine chez le même animal, toujours à doses très élevées, sans aucune mesure avec les doses cliniques. La pauvreté du flunitrazépam en effets anti-cathécholaminiques est également prouvée par l'absence d'action sur le tonus basal de la membrane nictitante du chat.

2° L'électrocardiogramme n'est pas modifié quant à la morphologie chez le chien. La fréquence cardiaque serait légèrement diminuée à très fortes doses (31 mg/kg chez le chien). Il y aurait également bradycardie chez le chat.

3° La pression artérielle n'est sensiblement pas modifiée chez le chien à des doses répétées de 1 mg/kg (doses considérables par rapport aux doses cliniques humaines). Par contre, il y aurait chute tensionnelle chez le chat, de même que chez le rat.

Chez l'homme, DE CASTRO (8) a fait les constatations suivantes :

— pas de modification de la fréquence cardiaque (nous ne sommes pas tout à fait d'accord avec lui ; nous observons habituellement une nette tendance bradycardique, surtout en association avec les morphinomimétiques, phénopéridine ou fentanyl notamment) ;

— pas de modifications significatives de la pression artérielle ;

— légère diminution de la pression veineuse centrale ;

— vaso-dilatation périphérique probable objectivée par l'augmentation de la température digitale et l'élévation de l'index thermique de la circulation périphérique ;

— pas de modification des indices de la force contractile cardiaque pression intra-ventriculaire droite, rapport « temps d'éjection du ventricule gauche/temps de mise en tension », dérivée première du carotidogramme et du ventriculogramme) ;

— pas de modification morphologique de l'ECG du pouls carotidien.

Sa conclusion est que le flunitrazépam n'a pas d'action dépressive sur le myocarde ni sur la circulation périphérique.

Nous sommes d'accord avec DE CASTRO pour penser que le flunitrazépam n'abolit pas la réactivité végétative à la douleur : on verra à notre chapitre clinique que les accélérations cardiaques et les mouvements hypertensifs par carence d'analgésie ne sont pas exclus.

Les effets respiratoires ont été assez diversement appréciés et paraissent dépendre de la posologie, de la voie d'administration et, bien entendu, de l'espèce animale expérimentée. Certains protocoles expérimentaux indiquent une absence d'effet respiratoire. Nous pensons au contraire que la respiration est modifiée. Nous renvoyons au chapitre III de notre travail, plusieurs de nos graphiques montrant une indiscutable action dépressive respiratoire chez le chien à des posologies pondéralement égales aux posologies humaines. Nous ne saurions préciser si l'effet dépresseur est d'origine centrale ou périphérique (myorelaxant).

Chez l'homme, DE CASTRO a noté une réponse respiratoire en deux phases : une accélération du rythme suivie d'un ralentissement. La ventilation globale ne serait pas modifiée. Notre avis diffère sur ce point : tant chez l'homme (*fig.* 2) que chez l'animal, la dépression respiratoire, certes fugace et minime, est constante. Ceci n'a, d'ailleurs, rien de péjoratif. Ce n'est qu'un point de technique à ne pas méconnaître. DE CASTRO n'observe pas de modifications gazométriques. Sur ce point aussi, notre avis diffère : nous avons enregistré des modifications de la PaO_2 et de la $PaCO_2$ concordant avec les modifications spirographiques. DE CASTRO a observé que la réponse respiratoire au CO_2 n'était pas modifiée sous flunitrazépam, ce qu'il interprète comme une absence d'effet dépresseur central. Nous n'avons à apporter sur ce point aucune donnée personnelle précise. Le réflexe de tous n'est pas inhibé.

CHAPITRE III

EXPERIMENTATION ANIMALE

Etude des effets du flunitrazépam sur la pression intra-crânienne

PREAMBULE

Il nous paraît intéressant de rapporter ici les résultats d'une étude expérimentale chez le chien, réalisée au Laboratoire de la Clinique de Neurochirurgie de Toulouse. Ce travail concerne les effets du flunitrazépam sur la pression intra-crânienne (objectif principal) et ses effets sur la T.A. et la respiration.

1) L'étude des effets sur la pression intra-crânienne est fondamentale, puisque l'appropriation du produit à la neurochirurgie en dépend et que la littérature est muette sur ce point (les effets d'aucune diazépine n'ayant été explorés à notre connaissance).

2) L'étude des effets sur la T.A. et la respiration était moins nécessaire, car elle a déjà été faite par d'autres. On verra pourtant que l'étude expérimentale (de même que notre étude clinique) ne coïncide pas en tous points avec les données de la littérature.

3) Disons tout de suite qu'une telle étude est justiciable de toutes les critiques que les cliniciens puissent faire aux travaux expérimentaux de cette sorte : celle de se servir d'un animal dont les régulations diffèrent de celles de l'homme et celles de ne pas reproduire les situations cliniques.

METHODE

L'expérimentation chez l'animal offre des contraintes qui l'éloignent des situations cliniques. Il est impossible de mesurer la P.I.C. d'un animal non préparé. Il est indispensable de le narcoser avant de mettre en place les capteurs de pression. Le produit à étudier étant donc administré après d'autres, ses effets risquent d'être modifiés par interférences. Il existe des méthodes visant à pallier cet inconvénient dans une large mesure, notamment la méthode de JENNET (18) dont on s'est inspiré ici.

Il a été expérimenté chez quatorze chiens de toutes races, d'un poids variant entre 12 et 20 kilos, narcosés — intubés — en ventilation spontanée ou mécanique et dont la P.I.C. était tantôt normale, tantôt artificiellement augmentée.

1) *La narcose* a été induite de façon stéréotypée au moyen de thiopental à des doses variant de 0,10 à 0,20 g. L'intubation a été pratiquée dès l'endormissement.

2) *La ventilation* a été spontanée dans huit cas et mécanique dans six cas (RPR, à raison de 3 à 5 l/mn). Dans un certain nombre de cas, le chien a respiré à l'air libre et, dans d'autres, dans un mélange air-O_2 ; plusieurs vérifications gazométriques ont été généralement faites : la première avant l'injection de flunitrapézam, une seconde entre la troisième et la dixième minute, et parfois une autre en fin d'expérience

3) *La PI.C.* a été captée dans la grande citerne (ponction atlo-occipitale) au moyen d'une aiguille ordinaire à P.L., à l'embout de laquelle un capteur Statham de petit modèle

a été branché. Les enregistrements ont été continus pendant trente minutes à une heure à une vitesse de déroulement de la bande de papier de 6 cm/mn.

4) Dans le cas où l'on a choisi *d'expérimenter en H.I.C.*, celle-ci a été réalisée par plusieurs procédés : gonflage à l'eau d'un ballonnet extradural logé en région pariétale, insufflation de sérum chloruré ou d'air par voie lombaire, position de Trendelenburg isolée ou additive.

5) Les manœuvres douloureuses (craniotomie, ponction) ont été réalisées immédiatement après l'induction. Elles ont rarement nécessité une réinjection de thiopental.

6) *Un délai de trente minutes au moins* a été observé entre la dernière injection de thiopental et celle de flunitrazépam, de façon à exclure autant que possible l'interférence médicamenteuse. Dans de nombreux cas, l'animal était en voie de réveil (irrégularité respiratoire, mouvements palpébraux, petits mouvements distaux). Cependant, dans tous les cas, il était calme, ce qui suppose un effet hypnotique et relaxant résiduel.

7) Dans tous les cas, on se trouvait en situation parfaitement stable (horizontalité des courbes) depuis au moins quinze minutes, en ce qui concerne la T.A., la ventilation, la gazométrie et la P.I.C.

8) Dans la plupart des cas, on a enregistré corrélativement soit la TA., soit la respiration (pressions respiratoires), captées dans la sonde trachéale munie à son extrémité d'une valve de Digby Leigh.

RESULTATS

Expérience n° 1

Chien de 17 kg. Enregistrement pendant quinze minutes. Pression intra-crânienne moyenne de départ : 35 mm Hg. Ventilation spontanée à l'air-oxygène (normocapnie — hyperoxie). Injection de 0,5 mg de flunitrazépam (dose équivalente aux posologies humaines).

La pression intra-crânienne diminue très progressivement : — 6 % à la troisième minute, — 28 % à la quinzième minute, — 20 % à la trentième minute. Les variations de la pression artérielle n'ont pas été enregistrées. Les variations de la respiration

ne l'ont pas été non plus, mais elles sont lisibles sur le graphique de pression intra-crânienne. La gazométrie a indiqué une tendance hypercapnique modérée ($PaCO_2 = 44$ mm Hg), la PaO_2 restant très au-dessus de la normale.

Noter accessoirement, d'après le tracé de pression intra-crânienne, les changements de type ventilatoire après l'injection de flunitrazépam : accélération et diminution d'amplitude pendant les premières minutes, ralentissement et accroissement d'amplitude ensuite.

Expérience n° 2

Chien de 21 kilos. Enregistrement de trente minutes. Pression intra-crânienne moyenne de départ : 40 mm Hg. Ventilation spontanée avec air-oxygène (hyperoxie avec légère acidose métabolique). Injection lente en dilution 0,5 mg de flunitrazépam (posologie de type humain).

La pression intra-crânienne ne subit que des variations minimes (— 6 % à la dixième minute, — 7 % à la trentième minute). La pression artérielle subit corrélativement une hausse discrète (la pression moyenne passant de 90 mm Hg à 105 mm Hg en quelques minutes et s'y maintenant par la suite). La ventilation n'a rigoureusement pas été modifiée, à en juger par le tracé de pression intra-crânienne (qui est un reflet du tracé respiratoire) et par la gazométrie sanguine qui est restée inchangée.

Expérience n° 3

Chien de 20 kg. Enregistrement pendant quinze minutes. Il s'agit d'un chien surmené par une expérience antérieure de mise en hypertension intra-crânienne sévère et prolongée. Pression intra-crânienne moyenne de départ : 52 mm Hg. Ventilation spontanée à l'air sans oxygène (acidose respiratoire et hypoxie marquée ; pression artérielle normale). Injection lente en dilution de 0,5 mg de flunitrazépam (dose assez faible par rapport aux posologies humaines).

La pression intra-crânienne amorce presque immédiatement après l'injection une tendance très discrète à la diminution (— 4 % à la cinquième minute) qui se maintient par la suite. La pression artérielle reste stable avec, cependant, une tendance régulière à l'ascension. La ventilation n'est pratiquement pas modifiée non plus, ce qui peut être attribué à la relative modicité de la dose et à sa dilution. Les chiffres gazométriques sont restés sensiblement inchangés. On notera le caractère saccadé et assez atypique du tracé de pression intra-crânienne : ces altérations sont le reflet de la tachypnée avec hoquet que le chien accusait au cours de l'expérience.

Expérience n° 4

Enregistrement de trente-cinq minutes chez un chien de 19 kg. Pression intra-crânienne moyenne de départ : 45 mm Hg. Ventilation spontanée à l'air (chiffres gazométriques sensiblement normaux). La pression artérielle est plutôt basse. Injection rapide et sans dilution de 0,75 mg de flunitrazépam (posologie assez élevée par rapport aux posologies humaines).

La pression intra-crânienne moyenne subit des variations assez notables. Après une hausse brusque fugace (dix secondes), peut-être due à la douleur veineuse par injection rapide, on enregistre une chute de — 10 % vers la première minute, suivie d'une ascension au-dessus du chiffre initial (+ 12 % à la sixième minute). Cette hausse de pression intra-crânienne se maintient par la suite (+ 6 % à la vingtième et la trentième minute). La pression artérielle moyenne passe de 60 mm Hg à 80 mm Hg vers la troisième-quatrième minute pour retomber à 70 mm Hg dans les minutes suivantes. Il est possible que ladite hausse soit à la dépression respiratoire, elle coïncide en tout cas avec une dépression gazométrique nette. La ventilation (non enregistrée mais jugée d'après la courbe de pression intra-crânienne) subit une dépression marquée portant essentiellement sur l'amplitude plus que sur la fréquence. Cette dépression se traduit sur la gazométrie qui passe en acidose avec hypoxie vers la troisième minute avec une normalisation très lente (les chiffres à la trente-cinquième minute n'étant pas encore normaux).

Expérience n° 5

Enregistrement de trente minutes sur un chien de 18 kg. La pression intra-crânienne moyenne de départ est de 30 mm Hg. La pression artérielle est normale (T.A. moyenne : 105 mm Hg). Ventilation spontanée à l'air-oxygène : il existe au départ une tachypnée, une tendance acidosique essentiellement métabolique, mais une nette hyperoxie ($PO_2 = 216$ mm Hg). Injection de flunitrazépam : 1 mg, ce qui est une dose assez considérable, compte tenu du poids.

La pression intra-crânienne subit une hausse négligeable de dix secondes à la suite de l'injection, puis une chute discrète (— 6 % entre la cinquième et la dixième minute), qui s'accentue un peu par la suite (— 10 % à la trentième minute). La pression artérielle reste à peu près inchangée, si l'on met à part un petit mouvement hypertensif survenu tout de suite après l'injection et parfaitement synchrone de la hausse de pression intra-crânienne signalée ci-dessus. La ventilation (non enregistrée mais jugée d'après le tracé de pression intra-crânienne) a été rapidement déprimée par l'injection de flunitrazépam : dans une première phase (jusqu'à la troisième ou quatrième

minute), l'amplitude a diminué à fréquence constante ; dans une seconde phase, il s'est produit une modification inverse, l'amplitude augmentant et la fréquence diminuant. La gazométrie a accusé une tendance acidosique plus discrète que la dépression ventilatoire ne l'aurait fait craindre, cependant l'hyperoxie persistait.

Expérience n° 6 (fig. 2 *a*).

Enregistrement de vingt minutes chez un chien de 18 kg. L'intérêt de cet enregistrement est de comporter un tracé de ventilation (pressions intra-trachéales) corrélables à celui de pression intra-crânienne. Ventilation spontanée air-oxygène (alcalose - hyperoxie) au départ. La pression intra-crânienne au départ est de 30 mm Hg, le tracé accusant des oscillations respiratoires de grande amplitude en rapport avec une polypnée de réveil. On injecte 1 mg de flunitrazépam, dose qu'on peut considérer pondéralement comme le double des doses humaines.

Aussitôt après l'injection, la pression intra-crânienne subit une montée à peine perceptible, puis une chute immédiate (— 8 % à la deuxième minute), qui se poursuit régulièrement ensuite (— 25 % à la quinzième minute). Dans cette observation, la corrélation « pression intra-crânienne - ventilation » est parfaitement illustrée. Bien que ce soit une banalité physiologique, il faut souligner la superposition presque parfaite des oscillations respiratoires de la pression intra-crânienne avec celles des pressions intra-trachéales. La gazométrie, qui accusait initialement une alcalose ventilatoire assez pure, indique, à la sixième minute, une normalisation et non une dépression des chiffres de pH et de $PaCO_2$, cependant que la PaO_2 se maintient à un niveau élevé.

Expérience n° 7

Enregistrement de la pression intra-crânienne et des pressions intra-trachéales pendant trente minutes chez un chien de 17 kg, en ventilation spontanée à l'air-O_2. La pression artérielle n'a pas été enregistrée. Injection de 1 mg de flunitrazépam (posologie qu'on peut estimer au double des posologies humaines). On notera la concordance des graphiques de pression intra-crânienne et des pressions intra-trachéales.

La pression intra-crânienne moyenne est déjà discrètement élevée (17 mm Hg) avant l'injection de flunitrazépam. Ses oscillations respiratoires sont nettement marquées. Après l'injection, elle subit une baisse immédiate (— 6 %) et à la troisième minute s'accentue progressivement (— 10 % à la vingtième minute, — 15 % à la trentième minute). La ventilation, suivie d'après les pressions intra-trachéales, traverse une phase dépressive portant à la fois sur la fréquence et l'amplitude (différence avec l'observation n° 6) d'une durée de deux à trois minutes

Il y a une courte apnée (de dix secondes). Ladite dépression n'a pas eu de traduction gazométrique : en tout cas, une vérification faite à la sixième minute indique une normocapnie avec hyperoxie très sensiblement analogue à celle enregistrée avant l'injection.

Expérience n° 8

Enregistrement de la pression intra-crânienne et des pressions trachéales chez un chien de 16 kg en ventilation spontanée à l'air-O_2. La pression artérielle n'a pas été enregistrée. Injection de flunitrazépam à la dose de 1 mg (posologie qu'on peut estimer au double des posologies humaines). On notera, comme dans les observations n^{os} 6 et 7 la concordance de la courbe de pression intra-crânienne et de la courbe ventilatoire.

La pression intra-crânienne moyenne avant l'injection de flunitrazépam est franchement élevée (37 mm Hg). Trente secondes après l'injection, le graphique devient arythmique, de même que le graphique ventilatoire. Nous avons interprété cette perturbation transitoire à la douleur endo-veineuse, provoquée par une injection trop brutale chez un animal sub-éveillé. Cet incident (d'une durée totale de vingt-cinq secondes) est suivi d'une diminution discrète de la pression (— 7 % à la deuxième minute et — 8 % encore à la vingt-cinquième minute). La ventilation a subi une modification de rythme (diminution d'amplitude avec accélération discrète), d'un type différent de celui noté dans les observations n^{os} 6 et 7. Cette modification a été véritablement minime et n'a pas eu de traduction gazométrique.

Expérience n° 9

Enregistrement pendant trente minutes de la pression intra-crânienne chez un chien de 13 kg en ventilation mécanique à l'air-O_2 (RPR). Injection de flunitrazépam à la dose de 0,5 mg (dose sensiblement équivalente aux doses humaines).

Noter la différence de morphologie de la courbe de pression intra-crânienne par rapport aux tracés en ventilation spontanée : les « oscillations respiratoires » ont la régularité mécanique imposée par le respirateur (et ce rythme est imposé aussi à la T.A.).

La pression intra-crânienne moyenne, sensiblement normale ou à peine élevée au départ (11 mm Hg), diminue immédiatement après l'injection (— 10 % au bout d'une minute trente secondes). Cette diminution se maintient encore à la quatorzième minute. Elle n'est évidemment pas corrélable avec une modification respiratoire : les chiffres gazométriques témoignent de la parfaite stabilité respiratoire en ventilation mécanique (discrète hyperventilation, hyperoxie). Pas de corrélation non plus avec

la pression artérielle qui n'a pratiquement pas bougé, encore qu'on puisse noter un léger mouvement hypertensif comme dans la plupart des autres observations.

Expérience n° 10 (fig. 2 *b*)

Enregistrement pendant vingt-cinq minutes de la pression intra-crânienne et de la pression artérielle fémorale chez un chien de 16 kg en ventilation mécanique à l'air-O_2 (RPR). Noter l'identité morphologique de la courbe de pression intra-crânienne avec celle de l'observation n° 9 (le calibrage de l'enregistrement changeant seul).

Injection de flunitrazépam à la dose de 1 mg (presque le double des posologies humaines). La pression intra-crânienne, très élevée au départ (50 mm Hg), diminue presque aussitôt après l'injection de flunitrazépam (— 15 % à la deuxième minute) et se maintient à un niveau bas (— 25 % à la fin de l'enregistrement). Cette modification ne peut pas être attribuée à un changement ventilatoire puisque le chien était, à cet égard, en situation stable, comme le confirme l'identité des chiffres gazométriques (hypocapnie, hyperoxie). Elle n'est pas en relation non plus avec une chute de pression artérielle, le graphique de T.A. indiquant, au contraire, une ascension discrète.

Expérience n° 11

Enregistrement pendant trente minutes de la pression intra-crânienne seule chez un chien de 19 kg en ventilation instrumentale. Il s'agit d'un animal ayant subi une hypertension intra-crânienne antérieure prolongée, mais présentant cependant des signes de réveil et, notamment, une autonomie respiratoire (perceptible sur le tracé de pression intra-crânienne). Injection de 0,5 mg de flunitrazépam (dose comparable ou légèrement inférieure aux doses humaines).

La pression intra-crânienne, qui était élevée avant l'injection (38 mm Hg), subit une ascension de 5,5 à 6 % pendant une minute environ puis régresse très lentement et progressivement (— 8 % en fin d'expérience).

En l'absence d'enregistrement de la pression artérielle et des pressions respiratoires, il nous est impossible d'expliquer l'épisode hypertensif intra-crânien initial. Il n'est vraisemblablement pas dû à une modification respiratoire ; peut-être est-il dû à une petite poussée d'hypertension artérielle comme les observations n^{os} 4 et 5 ; peut-être est-il dû à une hypertension veineuse inapparente. Les chiffres gazométriques sont restés stables (hypocapnie, hyperoxie).

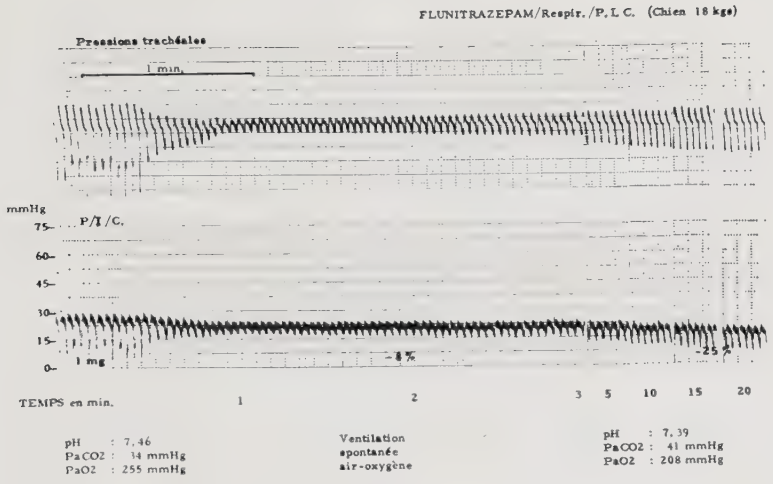


Fig. 2a

Modifications de la P.I.C. et de la respiration chez le chien après injection de flunitrazépam
Tracé supérieur : la respiration (pressions intra-trachéales).
Tracé inférieur) : la P.I.C.

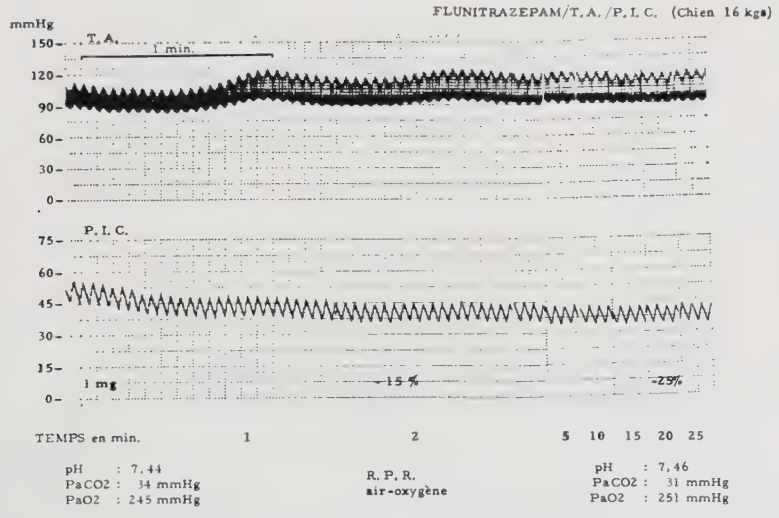


Fig. 2b

Modifications de la P.I.C. et de la T.A. chez le chien après injection de flunitrazépam
Tracé supérieur : la T.A.
Tracé inférieur : la P.I.C.

Expérience n° 12

Enregistrement pendant trente minutes de la pression intra-crânienne seule chez un animal de 18 kg en ventilation instrumentale à l'air-O_2 (RPR). Concernant la morphologie du tracé, on fera les mêmes remarques générales que dans les observations n^{os} 9, 10 et 11. Injection de 1 mg de flunitrazépam (dose supérieure aux doses humaines).

La pression intra-crânienne diminue tout de suite après l'injection (— 12 % à la quatrième minute). Cette diminution se poursuit (— 20 %) en fin d'enregistrement. Elle n'est vraisemblablement pas en relation avec une modification ventilatoire puisque le régime ventilatoire était stable (hyperoxie avec une hypocapnie plus importante que dans la plupart des autres observations). Nous ne saurions dire, en l'absence de tracé de T.A., si elle est en relation avec une modification tensionnelle, mais on peut en douter, car nous n'en avons jamais observé dans les autres observations.

Expérience n° 13

Enregistrement conjugué, pendant vingt minutes, de la pression intra-crânienne et de la pression artérielle chez un animal de 21 kg, en ventilation instrumentale à l'air-O_2 (RPR). Injection de 0,75 mg (dose sensiblement comparable aux doses humaines). L'intérêt de cette observation est que le réveil de l'animal se traduit sur le tracé.

La pression intra-crânienne moyenne est peu modifiée (— 5 % de la deuxième minute à la fin de l'enregistrement).

La pression artérielle n'a pas varié. Par contre, les irrégularités du rythme respiratoire se traduisent sur le tracé de la P.I.C. (hoquet).

Expérience n° 14

Enregistrement, chez un chien de 15 kg pendant quinze minutes, de la pression intra-crânienne et de la pression artérielle, en ventilation instrumentale (air-oxygène). La particularité de cette expérience est que le déroulement en bande enregistreuse a été réglé à l'allure rapide de 25 mm/s, ce qui donne au tracé une allure permettant une analyse morphologique détaillée. Comme il n'est pas question de présenter un grand nombre d'échantillons du tracé parce qu'il est extrêmement long à cette vitesse-là, nous nous sommes contentés de découper deux échantillons : l'un immédiatement avant injection du flunitrazépam et l'autre quinze minutes après. La dose de flunitrazépam a été de 1 mg (posologie élevée par comparaison aux posologies humaines). Les deux échantillons de tracés prélevés ont été choisis

rigoureusement comparables, en ce sens qu'ils comportent l'un et l'autre deux oscillations respiratoires avec un creux et deux dômes. C'est au sommet des dômes que les différences de P.I.C. ont été mesurées.

La P.I.C., à la quinzième minute, est de 6 % inférieure à la P.I.C. avant l'injection. On note que la T.A. au même moment était en hausse par rapport à la T.A. initiale. Ce tracé partiel concorde avec les tracés des observations précédentes.

DISCUSSION

I. — Effets du flunitrazépam.

Les résultats des 14 expériences rapportées sont cohérents (tableau IV) :

a) Dans tous les cas, la P.I.C. a subi une chute allant de — 4 % à — 28 %.

b) Dans 12 cas, l'hypotension intra-crânienne a été exclusive et a duré pendant toute l'expérience. Dans 2 cas, elle a été entrecoupée de phases d'hypertension intra-crânienne de faible amplitude : 12 % dans l'expérience n° 4, de 8 % dans l'expérience n° 5. Dans un seul (n° 4), la vague d'hypertension intra-crânienne a été de longue durée (30 minutes). Au total, l'hypotension intra-crânienne a été largement dominante en degré et en durée (l'expérience n° 4 mise à part). Le chiffre moyen de ladite hypotension est de — 12 %.

On a donc le droit de dire que, dans les conditions expérimentales où nous nous sommes placés, le flunitrazépam a eu *un effet global hypotenseur intra-crânien.*

II. — Quels peuvent être les facteurs de cet effet ?

Nous ne pouvons pas répondre exactement à cette question qui demanderait de plus larges investigations : notre expérimentation ne comporte en effet aucune mesure hémodynamique cérébrale (débit sanguin, résistance vasculaire) permettant d'imputer d'éventuelles modifications du volume sanguin intra-cérébral. C'est une lacune, parce que ces paramètres sont habituellement évoqués en pareil domaine.

Par contre, nous avons enregistré dans 12 expériences sur 14 la pression artérielle fémorale (8 expériences) ou la

TABLEAU IV

Effets du flunitrazépam sur la P.I.C. du chien

	Ventilation	P.I.C.	Diminutions		Augmentations	
			% maximal	Durée totale	% maximal	Durée totale
1	spontanée	+	— 28 %	> 25 mn		
2	»	++	— 7 %	> 30 mn		
3	»	++	— 4 %	> 15 mn		
4	»	+	— 10 %	2 mn	+ 12 %	30 mn
5	»	+	— 10 %	> 30 mn	+ 8 %	10 s
6	»	++	— 25 %	> 20 mn		
7	»	±	— 15 %	> 30 mn		
8	»	++	— 7 %	> 30 mn		
9	contrôlée	normal	— 10 %	> 15 mn		
10	»	++	— 25 %	> 30 mn	+ 5 %	30 s
11	»	++	— 8 %	> 30 mn		
12	»	+	— 20 %	> 30 mn		
13	»	+	— 9 %	> 20 mn		
14	»	=	— 6 %	> 15 mn		
Moyenne			— 12 %	> 24 mn	+ 1,3 %	2 mn

respiration (3 expériences). L'examen des tracés conjugués fournit d'intéressantes informations, d'une part sur le comportement propre de ces deux facteurs systématiques après injection du produit, d'autre part sur les corrélations de la P.I.C. avec eux :

a) *Le facteur respiratoire* pourrait entrer en jeu par l'intermédiaire de l'action vaso-motrice cérébrale des variations de

$PaCO_2$ et de PaO_2. Comme nous savons que le flunitrazépam a un discret effet dépresseur respiratoire, ce point méritait examen.

Le seul cas d'hypertension intra-crânienne manifeste (n° 4) a effectivement comporté une dépression ventilatoire, sanctionnée à la troisième minute par une hypercapnie (passée de 43 à 53 mm Hg) avec hypoxémie (passée de 79 à 52 mm Hg). On peut penser que le facteur respiratoire a été effectivement déterminant. Dans l'observation n° 3 où il existait aussi une acidose hypoxique marquée, la P.I.C. a subi une diminution inférieure à la moyenne, en dépit d'une posologie anormalement élevée de flunitrazépam. Dans tous les autres cas, les animaux étaient en hyperoxémie avant l'injection et le sont restés après ; ceci a pu être une condition favorable à la chute de P.I.C. Dans les expériences 1, 5 et 6, l'injection de flunitrazépam a été suivie d'une acidose, à vrai dire assez peu marquée et en hyperoxie. Cela n'a pas empêché la chute de P.I.C. de se produire, importante dans les cas n^{os} 1 et 6.

Dans les cas où l'animal était en ventilation instrumentale, et où par conséquent il existait une tendance alcalosique et une hyperoxémie, les modifications de la P.I.C. n'ont pas été significativement différentes des cas où l'animal était en ventilation spontanée. Mais nous ne nous cachons pas que cette constatation est un peu choquante et qu'il y aurait lieu de la vérifier sur un plus grand nombre de cas.

A vrai dire, dans toutes nos expériences, les écarts de pH et de $PaCO_2$ enregistrés ont été relativement modérés, peut-être trop modérés pour influer sérieusement sur le volume sanguin cérébral et, par son intermédiaire, sur la P.I.C.

b) *Le facteur tensionnel* artériel pourrait intervenir aussi, surtout chez les animaux antérieurement soumis à une hypertension intra-crânienne prolongée qui aurait pu altérer leur autorégulation vaso-motrice cérébrale (créant une vaso-paralysie, donc une dépendance vis-à-vis de la pression artérielle systémique). Une chute de T.A. pourrait entraîner une chute de P.I.C. Or la T.A. n'est tombée dans aucune de nos expériences. Au contraire, elle a généralement tendance à monter.

III. — Extrapolation des résultats expérimentaux a l'homme.

1° *Les régulations de la pression intra-crânienne* sont vraisemblablement les mêmes sous l'angle qualitatif (en corollaire logique de la loi de Monro-Kelly qui s'applique au chien comme à l'homme). Mais elles diffèrent, à coup sûr, sous l'angle quantitatif pour trois raisons :

a) Le rapport de volumes crânien et rachidien n'est sans doute pas le même. Chez le chien, il est logique de penser que le volume rachidien est plus élevé que chez l'homme relativement à celui du crâne. Il en résulte que les déplacements de L.C.R. du crâne vers le rachis s'effectuent peut-être plus facilement et en plus grande quantité, ce qui entraîne de plus amples compensations instantanées de masse (donc de pression). Nous avons interrogé les anatomistes humains et vétérinaires sur la capacité du canal rachidien et de l'étui dural chez l'homme et chez le chien. Ils n'ont malheureusement pas pu nous fournir de chiffres précis.

b) La pression intra-crânienne de nos chiens est de l'ordre de 6 à 10 mm Hg (soit 10 à 13 cm H_2O) : elle est donc sensiblement inférieure à la pression intra-crânienne humaine. Les pressions sur lesquelles nous avons expérimenté allaient jusqu'au quintuple des valeurs normales.

c) La pression artérielle du chien (110 à 120 mm Hg selon Frédéric) est, par contre, supérieure à celle de l'homme. Les pressions de nos animaux d'expérience se situaient entre 90 et 100 mm Hg. *L'écart entre la pression artérielle et la pression intra-crânienne, qui définit la pression de perfusion du cerveau, est donc nettement plus grand que chez l'homme et plus difficile à combler.* En d'autres termes, il est plus difficile chez le chien que chez l'homme d'ischémier le cerveau par égalisation de la pression intra-crânienne à la pression artérielle.

d) Enfin, la vascularisation cérébrale du chien est très différente de celle de l'homme. Les anastomoses artérielles et veineuses entre le réseau intra-crânien, le réseau extra-crânien et même le réseau thyroïdien modifient profondément la circulation cérébrale et les déplacements des masses

sanguines. Ceci doit contribuer à donner une modalité originale aux régulations de la pression intra-crânienne de cet animal.

2° *Les situations expérimentales réalisées chez l'animal sont-elles comparables aux situations cliniques observables chez l'homme ?* Nous nous sommes efforcés de les rendre telles sans y parvenir totalement.

a) La mise en hypertension intra-crânienne, grâce à un ballonnet extradural gonflé en une heure, est grossièrement comparable à ce qui se passe chez l'homme au cours d'un hématome extradural. Nous nous faisons donc peu de critiques à cet égard.

b) Plus prudente doit être, par contre, l'appréciation des effets propres du produit expérimenté, chez des animaux prétraités avec d'autres substances. Tous les expérimentateurs connaissent cette difficulté. Nous avons suivi d'aussi près que possible la technique de JENNETT et coll. (1969) qui consiste à préparer l'animal avec des produits réputés sans effet sur la pression intra-crânienne et à n'injecter le produit à expérimenter que sur l'animal en voie de réveil, ou présentant en tous cas des tracés de pression intra-crânienne parfaitement stabilisés. Il n'est pas moins vrai que nos animaux étaient peu ou prou endormis et relaxés, donc peu aptes à accuser une H.I.C. par agitation, toux, etc. C'est là une situation différente de celle d'un homme pris à zéro. Nous ne connaissons actuellement pas de méthodes expérimentales capables d'éviter cet inconvénient, et il nous faut donc accepter cette imperfection expérimentale.

c) En outre, tous ces animaux sauf deux (n^{os} 3 et 4) étaient, nous l'avons dit, sur-oxygénés. Ceci constitue vraisemblablement une condition favorable à la chute de pression (ou à sa non-ascension).

En conclusion : le sens des variations observées chez le chien est vraisemblablement le même chez l'homme. Leurs chiffres ne le sont peut-être pas.

Compte tenu de ces réserves, nos constatations sont favorables à l'utilisation du flunitrazépam en neuro-anesthésiologie.

IV. — Comparaison avec d'autres agents anesthésiques.

1° La comparaison avec les anesthésiques volatils est facile à faire puisque ceux-ci sont unanimement considérés comme des hypertenseurs intra-crâniens (cf. Fitch et Mac Dowald, 1969 ; Smith et Wollman, 1972 [24]). Nous devons cependant dire que l'action hypertensive intra-crânienne de l'halothane à faible concentration (0,5 à 1 %) chez le chien endormi et ventilé nous a paru moins certaine et moins importante que certains travaux ne le laisseraient croire.

2° Il semble que le flunitrazépam ait une action comparable à celle des barbiturates et de l'hydroxydione, lesquels jouissent d'une vieille réputation d'hypotenseurs (Horsley, 1937).

3° La comparaison avec la Kétamine est évidemment favorable au flunitrazépam. En effet, la Kétamine s'est avérée responsable d'hypertensions intra-crâniennes intenses (Wythe et coll., 1972 [26]). Nous devons cependant dire que nous n'avons personnellement pas observé, chez le chien d'expérience endormi et ventilé, d'effets radicalement indésirables de cette molécule.

4° Pour ce qui est des neuroleptiques, la littérature fournit malheureusement peu de termes de comparaison, parce que ces produits n'ont pas été, il faut le dire, aussi complètement testés qu'on le souhaiterait. Les effets de la chlorpromazine (modèle des molécules alpha-bloquantes) paraissent en grande partie soumis à leurs effets sur la T.A. systémique (Kjalquist et coll., 1969 [19]). Le dropéridol (pris pour modèle des butyrophénones a un effet dépresseur discret chez le chien, qui paraît être de même grandeur que celui que nous avons constaté avec le flunitrazépam.

5° Quant aux benzodiazépines, elles n'ont fait, à notre connaissance, l'objet d'aucune étude expérimentale systématique, en dehors de la nôtre. La comparaison du flunitrazépam avec le diazépam, étudié dans les mêmes conditions, révèle une similitude quasi complète (étude à paraître [30]).

V. — Constatations expérimentales diverses.

1° Une bouffée fugace (10 à 15 secondes) d'hypertension intra-crânienne relative a été observée dans deux expériences (n°s 4 et 5), tout de suite après l'injection du produit. Nous

l'expliquerions volontiers par une poussée d'hypertension veineuse, peut-être liée à l'hypertonie musculaire secondaire à la douleur d'une injection brutale. On l'observe avec d'autres produits.

2° *La pression artérielle* (enregistrée dans 8 cas : n°s 2, 3, 4, 5, 9, 10, 13 et 14) a toujours manifesté une grande stabilité avec même une tendance ascensionnelle. *La conjonction de l'élévation tensionnelle et de la baisse de la P.I.C. crée une élévation de la pression de perfusion cérébrale* (P.P.C. = T.A. — P.I.C.), ce qui représente une conjoncture anesthésiologique des plus favorables. Précisons toutefois que la tendance ascensionnelle de la T.A. est un peu moins constante chez l'homme.

3° *La respiration* est généralement (5 cas sur 8) déprimée en proportion, semble-t-il, de la dose administrée et selon trois modes possibles : *a*) Diminution d'amplitude avec ou sans accélération (cf. expériences n°s 1, 4, 5, 6). La dépression dure 10 à 15 minutes et s'accompagne toujours d'une acidose relative avec hypoxémie si la respiration se fait à l'air. *b*) Il arrive qu'après la phase dépressive, la respiration prenne une forme différente de la forme initiale avec ralentissement et accroissement d'amplitude (expériences n°s 1 et 5). *c*) Enfin, dans un cas unique (expérience n° 7), on a enregistré un ralentissement avec diminution d'ampleur.

Le mécanisme de la dépression respiratoire pourrait résider dans la relaxation des muscles respiratoires. Pourtant, une dépression centrale est évocable dans le cas n° 7.

Nous devons faire une dernière remarque. L'étroite corrélation de la P.I.C. avec les mouvements respiratoires, ou plus exactement avec les pressions tranchéales est, nous l'avons dit, un fait physiologique banal. Les observations n°s 6, 7 et 8, où les pressions trachéales ont été enregistrées, l'illustrent de façon caricaturale. Le parallélisme des tracés est si rigoureux *qu'on peut considérer le tracé de P.I.C. comme le décalque du tracé respiratoire.* De sorte qu'on peut juger du comportement respiratoire au simple examen du tracé de P.I.C. Lorsqu'on ne dispose que de deux capteurs, il est donc préférable de consacrer le second à la prise de pression artérielle plutôt qu'à la prise de respiration.

CHAPITRE IV

ESSAIS CLINIQUES EN NEURO-ANESTHESIE

Pour être accrédité en neuro-anesthésie (plus particulièrement en anesthésie pour la chirurgie cérébrale), un produit doit remplir quatre conditions :

1° Etre hypotenseur intra-crânien ou, en tout cas, neutre vis-à-vis de la pression intra-crânienne. Nous croyons avoir donné un élément de réponse à cette question dans le précédent chapitre.

2° Etre exempt d'effet dépresseur sur l'hémodynamique et le métabolisme cérébraux. Quelques éléments de réponse sont contenus dans le précédent et le présent chapitre.

3° Etre ce qu'il est convenu d'appeler protecteur cérébral et organique (modérateur des inter-réactions endocrino-végétatives centro-périphériques). Des éléments de discussion figurent au chapitre II (Pharmacologie) de notre travail.

4° Permettre une narcose liminale et immédiatement réversible, n'interférant pas sur le tableau clinique. Nous répondons à cette question dans le présent chapitre.

Il est difficile d'étudier isolément, par les moyens cliniques, un produit qui s'utilise en formule. Nous y avons renoncé

et nous nous sommes contentés de rechercher si le flunitrazépam pouvait prendre la place du diazépam dans les formules dont nous avons la pratique, ce à quoi il a été vite possible de répondre positivement.

Nous commencerons par exposer de quelle façon nous nous en sommes servis en anesthésie neurochirurgicale. Nous examinerons ensuite la sémiologie observée sous l'angle de l'anesthésie proprement dite.

Notre série a été arrêtée (pour simple commodité statistique) à cent observations dont la répartition selon le type d'intervention est détaillée dans le tableau V et la répartition selon l'âge des malades est analysée dans le tableau VI.

TECHNIQUE ANESTHESIQUE AU FLUNITRAZEPAM

Elle n'offre en soi rien d'original, le produit prenant la place du diazépam dans la formule en usage dans le Service de Neurochirurgie.

Prémédication.

Nous avons été tentés de la supprimer, mais, expérience faite, sa suppression totale nous a paru préjudiciable à la bonne marche de la narcose, qui exige alors de plus fortes posologies, allant en définitive à l'encontre du réveil rapide souhaité.

PREMEDICATION :	
Hydroxyzine (seule)	: 71 cas
Hydroxyzine (associée)	: 17 cas
Rien	: 7 cas

La prémédication est donc habituellement maintenue chez les malades conscients, à posologie réduite ; elle n'est supprimée que chez les comateux avec discussion pour les comateux de stade I.

— *L'Hydroxyzine* a été le plus souvent employée seule à la posologie de 100 mg chez l'adulte vigil.

— *Les morphinomimétiques* n'ont jamais été utilisés en chirurgie crânienne. L'expérience acquise avec le diazépam (et avec la narco-ataralgésie en général) a montré qu'ils étaient inutiles car ils alourdissent la narcose, retardent à tous coups le réveil, déprime à bas bruit la respiration, élèvent la pression intra-crânienne et sont avantageusement

TABLEAU V

Répartition des interventions réalisées sous flunitrazépam

Interventions	Nombre
Chirurgie sus-tentorielle	
— Tumeurs primitives hémisphériques	21
— Hématomes intra-cérébraux	4
— Tumeurs des ventricules latéraux	1
— Tumeurs métastatiques hémisphériques	3
— Abcès	1
— Adénomes hypophysaires	2
— Lobotomies	1
Chirurgie sous-tentorielle	
— Tumeurs ponto-cérébelleuses	2
— Tumeurs de la ligne médiane	6
Traumatismes	
— Hématomes sous-duraux chroniques	2
— Rhinorrhée	1
— Hématomes intra-cérébraux et contusions	4
Rachis	
— Laminectomies cervicales	5
— Hernies discales	33
— Compressions médullaires diverses	8
— Neurinome moelle cervicale	1
— Cordotomies	1
— Radicotomies	2
Divers	
— Pose d'une valve ventriculo-péritonéale	1
— Pose d'un stimulateur médullaire (cordon postérieur)	1

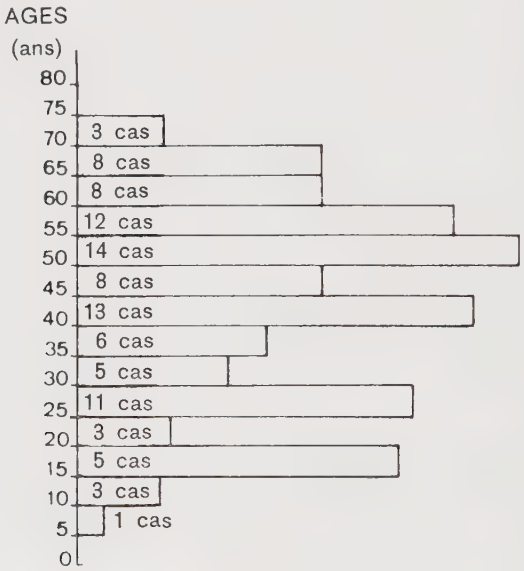
remplacés par les morphinomimétiques per-opératoires. Ils n'ont été utilisés que pour les interventions périphériques hyperalgiques (exemple : disquectomie).

INDUCTION.

Nous avons respecté à la lettre la chronologie établie dans le Service avec le diazépam.

TABLEAU VI

Répartition selon l'âge des patients opérés sous flunitrazépam. Elle est sensiblement superposable à celle qui avait été établie en 1967 dans le Service de Neurochirurgie avec le diazépam (cf. thèse BORIES).



1° Injection en premier d'un morphinomimétique à effet court, à doses peu élevées (phénopéridine : 1 mg ou phentanyl 0,2 mg) pour assurer une analgésie minimale à l'intubation.

2° Endormissement au flunitrazépam à des posologies de 1 à 2 mg.

Le délai d'endormissement est assez lent : toujours supérieur à 30 secondes, généralement de l'ordre de une minute et parfois deux minutes. Il diffère donc de l'endormissement brusque (en un ou deux tours circulatoires) des barbituriques. Ce détail de pharmacocinétique est important à connaître. Il serait intéressant d'en préciser la correspondance avec les concentrations plasmatiques et dans le cerveau, ce qui n'a pas été fait à notre connaissance. Le temps d'endormissement est raccourci par l'administration préalable du morphinomimétique, comme s'il y avait potentialisation anticipée.

Le sommeil, une fois installé, reste superficiel et l'analgésie est imparfaite en dépit de l'analgésique injecté : l'introduction prématurée de la sonde trachéale dans une narine entraîne une réaction motrice.

Préventilation.

Préventilation au ballon, en oxygène pur, pendant au moins 30 secondes, sinon une minute.

Cette manœuvre (valable quel que soit l'agent d'induction) assure pendant une à deux minutes une réserve d'oxygène ($PO_2 \geqslant 300$ mm Hg) et une hypocapnie ($PCO_2 \leqslant 35$ mm Hg). Elle est particulièrement recommandable en chirurgie cérébrale, car elle contribue au ménagement de la pression intracrânienne, de l'hémodynamique et des métabolismes cérébraux. Sous flunitrazépam, l'insufflation s'effectue avec la plus grande facilité, même chez les malades incomplètement narcosés, comme si la compliance pulmonaire était accrue, ce qui n'a pas été confirmé par du Cailar (communication personnelle).

La curarisation en vue de l'intubation.

La curarisation en vue de l'intubation (100 mg de succinylcholine) est réalisable dès que le malade a perdu conscience, même s'il présente encore une certaine réactivité motrice. Tout se passe comme si la curarisation favorisait l'installation du sommeil, car celui-ci paraît approfondi et plus stable à la décurarisation. Ce détail empirique mériterait d'être vérifié sur le plan EEG, ce que nous n'avons pu faire encore. Il appelle un commentaire : l'approfondissement du sommeil après décurarisation est peut-être simplement dû au délai qui s'est écoulé depuis l'injection du flunitrazépam.

Anesthésie locale naso-pharyngo-laryngo-trachéale.

L'anesthésie locale naso-pharyngo-laryngo-trachéale est encore plus indispensable en chirurgie cérébrale qu'en tout autre domaine, quel que soit l'agent d'induction. Elle n'a rien de particulier : pulvérisation étagée lente (en 30 secondes à une minute), manuelle, à la lignocaïne à 2 % (10 ml).

La durée de réalisation de l'anesthésie locale n'excédant pas la durée d'épuisement de la réserve en oxygène réalisée par la préventilation, toute désaturation est exclue, sauf avatar technique. Les contrôles des gaz du sang, dans tous les cas où ils ont été faits, se sont montrés superposables à ceux antérieurement établis avec les autres produits (thèse Boutonnet [2]).

Intubation.

L'intubation (par voie nasale quasi systématique) n'offre rien de particulier non plus.

Branchement au respirateur.

Le branchement au respirateur s'effectue avec beaucoup de facilité, ce qui mérite d'être souligné, alors même que la curarisation est dissipée. L'adaptation est très supérieure à celle que l'on obtient avec les barbiturates, avec des anesthésiques stéroïdiens ou sous neuroleptanalgésie traditionnelle. Elle nous paraît même supérieure à celle obtenue avec le diazépam. Il va sans dire que l'adaptation est d'autant meilleure que le branchement est plus précoce, mais elle reste étonnamment aisée, même en cas de branchement différé et après récupération de la ventilation spontanée. Dans quelques cas, l'adaptation peut cependant demander une dose complémentaire de morphinomimétique ; dans un seul cas de notre série, il a été nécessaire de recourir à la curarisation.

Entretien de la narcose chirurgicale.

Est-il nécessaire de rappeler que l'anesthésie est facile en chirurgie cérébrale ? La modicité exemplaire des posologies d'entretien ne doit pas être extrapolée sans nuances en chirurgie générale.

— *Le protoxyde d'azote* est l'agent d'entretien systématique, sauf cas particuliers (anoxémie irréductible). Ses concentrations doivent théoriquement être fixées par une gazométrie sanguine effectuée après cinq minutes d'administration (règle générale rappelée ici pour mémoire). Il y a

intérêt à établir des concentrations maximales, de l'ordre de 70 % (sous condition de normoxie), au début et à la fin des interventions (seuls temps douloureux).

— *L'halothane* (peu indiqué en principe en chirurgie cérébrale) n'est licite qu'à faibles concentrations (0,25 à 0,50 %), sous ventilation contrôlée et à condition que la pression intracrânienne soit normale ou abaissée. Nous ne l'avons que très rarement utilisé dans notre série de cas. Par contre, nous avons eu recours à lui en neurochirurgie périphérique (disquectomies par exemple), ladite neurochirurgie périphérique ne se différenciant pas de la chirurgie générale.

— *Les analgésiques* (phénopéridine, fentanyl) sont une pièce maîtresse de la formule anesthésique. Les réinjections se font à un rythme et à des posologies sensiblement égales à celles qu'on utilise avec le diazépam.

— *Les réinjections d'entretien du flunitrazépam lui-même* ont été très rares dans notre série (3 %) de sorte que, finalement, la posologie totale diffère peu de la posologie d'injection.

Entretien de l'adaptation a la machine.

L'entretien de l'adaptation à la machine est aisé dans plus de neuf cas sur dix.

Les désadaptations, quand elles se produisent, sont dues à l'insuffisance de l'anesthésie locale trachéale, à un cathétérisme trachéal trop profond, à une insuffisance de l'analgésie générale ou à une inadaptabilité intrinsèque tenant à des troubles ventilatoires du type hyperventilation, que l'on observe chez les comateux, chez les traumatisés cérébraux notamment.

Dans quelques cas, il a été nécessaire de recourir à une curarisation continue (succinylcholine en perfusion) et dans deux cas nous avons préféré renoncer à la ventilation mécanique, mais il s'agit là de cas particuliers, bien connus en neurochirurgie et ne concernant en aucune manière le flunitrazépam. *Notre impression est que le flunitrazépam facilite les adaptations encore mieux que le diazépam.*

Décours de l'anesthésie.

Ce temps anesthésique n'a rien de particulier :

1° Nécessité de renforcer l'analgésie pour couvrir les derniers temps opératoires, plus douloureux que les temps profonds : réinjections d'analgésiques, concentration accrue de protoxyde d'azote ou, à l'extrême rigueur, d'halothane, curarisation éventuelle à la succinylcholine (ce procédé relevant davantage de l'astuce technique que de la rigueur méthodologique). Il va de soi qu'il serait illogique de recourir à une réinjection de flunitrazépam à ce stade.

2° Arrêt des anesthésiques inhalatoires à un moment idéal dont le choix relève des procédés individuels et des cas d'espèce.

3° Arrêt du ventilateur cinq ou dix minutes après l'arrêt des anesthésiques inhalatoires (dont l'élimination est facilitée par la ventilation mécanique).

4° Contrôle de la reprise respiratoire. Injection antidotique de nalorphine surtout si l'on a administré à des posologies importantes et terminales de morphinomimétiques. On ne voit pas de raison sérieuse de se priver de cet authentique antidote.

5° Appréciation du niveau de conscience par les critères habituels. Appréciation de l'efficacité ventilatoire par spirométrie et, éventuellement, par gazométrie sanguine à l'air. Contrôle final de l'EEG et de la T.A.

6° Extubation si le niveau de conscience et la spirométrie le permettent. Le problème des extubations différées ne présentant aucune particularité nouvelle après flunitrazépam, nous ne faisons que le citer.

SEMIOLOGIE DE L'ANESTHESIE AU FLUNITRAZEPAM

Le niveau de narcose et d'anesthésie.

La routine du Service est de contrôler de façon continue le niveau de narcose, non seulement d'après les signes végétatifs (variations des rythmes respiratoire et cardiaque, variations de la tension artérielle), mais encore et surtout d'après *une sémiologie neurologique cérébro-spinale* (réflexes cornéens, tendineux et cutanés-plantaires). La raison d'accor-

der plus d'importance aux réactions cérébro-spinales qu'aux réactions végétatives est que ces dernières sont davantage masquées par les neuroleptiques, les tranquillisants et les analgésiques et davantage déformées par des paramètres comme les variations des gaz du sang, les pertes de volume sanguin, etc.

L'intérêt de la triade de réflexes cornéens, tendineux et cutanés-plantaires est, pensons-nous, méconnu. Nous en avons une longue expérience en neurochirurgie où elle permet, non seulement d'apprécier le niveau de narcose, mais encore de faire à tout moment le point de la situation neurologique si la narcose est légère. Dans cette triade, les réflexes tendineux explorent surtout le niveau de sommeil. Les réflexes cornéens et cutanés-plantaires paraissent explorer à la fois le niveau de narcose et le niveau d'anesthésie. Quant au degré d'analgésie proprement dite, il ne peut être exploré que d'après la réactivité motrice à une stimulation algique cutanée ; le pincement plantaire se traduit par un réflexe, en flexion ou en extension, des orteils et parfois par un triple retrait. On peut donc saisir à tout instant la relation narcose-analgésie (Campan et coll., 1971 [5 *bis*]).

Dans le Service de Neurochirurgie, on se réfère à un schéma à quatre niveaux (tableau VII), le niveau idéal étant le

TABLEAU VII

Niveaux conventionnels de neuroleptanesthésie appréciés d'après les réflexes (Campan et coll., 1971). Le niveau 2 (abolition isolée du cutané plantaire) ou même le niveau 1 sont compatibles avec la chirurgie cérébrale

Réflexes			Niveaux de narcose	Degrés d'analgésie
Cornéen	Tendineux	Cutané-plantaire		
0	0	0	4	+++
+	0	0	3	++
+	+	0	2	±
+	+	+	1	0

« niveau 2 » (abolition de la réaction à la douleur et du réflexe cutané-plantaire, conservation des tendineux et du cornéen). La neuroleptanesthésie et la diazanesthésie permettent de rester à ce niveau mieux que les narcoses anciennes inhalatoires (halothane, méthoxyflurane...) ou intraveineuses (barbituriques, stéroïdes). Il semble que les benzodiazépines donnent à cet égard de meilleurs résultats que les neuroleptiques vrais. *Par contre, nous n'avons pas noté de différence significative entre le diazépam et le flunitrazépam.*

Nous nous sommes demandé si le flunitrazépam modifiait la « protoxydo-dépendance » de ce type de narcoses. La protoxydo-dépendance a été définie (5, 5 *bis*) comme la soumission du niveau de narcose à la présence de protoxyde d'azote dans l'atmosphère inhalée, ledit niveau s'allégeant en 3 à 5 minutes quand on supprime le gaz (réapparition des réflexes absents). Il s'est avéré que *le flunitrazépam permet de réaliser des narcoses protoxydo-dépendantes de niveau* 2. Il s'est avéré aussi qu'il n'y a *pas de différence entre le flunitrazépam et le diazépam.*

Les réveils, cotés selon une échelle simplifiée, inspirée de l'Ecole lyonnaise, se distribuent de manière satisfaisante : 88 % des opérés non comateux sont éveillés ou éveillables à la fin de l'intervention (tableau VIII). Deux remarques doivent être faites à ce sujet : 1° La comparaison de nos résultats à ceux qu'avait enregistrés Cl. Bories, dans sa thèse en 1967, avec le diazépam paraît être à l'avantage du flunitrazépam, puisque 45 % seulement des opérés étaient éveillés ou éveillables au même moment. Mais la comparaison est peut-être exagérément optimiste ; en effet, la statistique de Cl. Bories concernant le diazépam date de sept ans et nous avons l'impression que nos propres résultats avec ce produit se sont améliorés eux aussi (réduction des posologies et progression vers une ataralgésie plus pure). 2° On observera sur notre statistique, comme sur celle de Cl. Bories, que le lot principal de patients n'est que partiellement éveillé (réponse aux questions, mais désintérêt et comportement de somnolence). Pour le diazépam, nous possédions une explication pharmacocynétique : Cano a montré en 1969 que trois heures après une injection I.V. de 10 mg de diazépam, il reste encore dans le sang un taux non négligeable de produit (150 nanogrammes par ml) ; c'est à cela que nous attri-

TABLEAU VIII

Réveils après narcose au flunitrazépam et au diazépam
(% d'après le niveau d'éveil)

Stades	A la fin d'intervention + 15 mn		1 h après	
	Flunitrazépam	Diazépam	Flunitrazépam	Diazépam
1. Contact spontané	33 %	11 %	79 %	26 %
2. Réponse aux questions	55 %	34 %	11 %	48 %
3. Réaction aux stimuli douloureux : réponse gestuelle adaptée en flexion	7 %	24 %	5 %	19 %
4. Réaction aux stimuli auditifs	5 %	11 %	5 %	2 %
5. Réaction aux stimuli douloureux : réponse gestuelle inadaptée	0 %	16 %	0 %	5 %
6. Absence de réaction	0 %	4 %	0 %	0 %

buions la somnolence résiduelle. A notre connaissance, aucun travail analogue n'a été réalisé avec le flunitrazépam, mais une extrapolation prudente peut être faite.

Les somnolences post-opératoires sont utiles (à ce degré superficiel) en neurochirurgie. Elles assurent une relaxation que nous n'avons connue avec aucune autre formule antérieure, même neuroleptanesthésique. Dans quelques cas, il nous a été possible de réaliser des EEG post-opératoires : chez les patients normaux, à EEG antérieurement normal (exemple : les opérés pour sciatique), l'EEG post-opératoire immédiat n'accuse que des altérations absolument mineures, avec parfois cependant des phases de somnolence ; l'EEG, au bout de deux à trois heures, nous apparut constamment expurgé de toute anomalie.

Un autre intérêt du flunitrazépam en neuro-anesthésie est de contribuer à *la prévention des comitialités post-opératoires.* Reconnaissons que d'autres benzodiazépines, à commencer par le diazépam, ont le même intérêt.

Les effets amnésiants du flunitrazépam (et autres benzodiazépines) ont été soulignés par beaucoup d'auteurs, dont Gestin (1972 [15]) et de Castro (1972 [8]). Ils sont logiques, étant donné l'impact limbique de l'action de ces substances. Notre opinion est moins formelle. Les souvenirs de la préinduction sont clairs chez tous les opérés. Quant aux souvenirs post-opératoires immédiats (impressions éprouvées, propos échangés, etc.), ils sont clairs chez les opérés qui se sont éveillés immédiatement et pleinement ; ils sont confus ou absents chez les autres. C'est, *grosso modo,* ce qui se passe à la suite de n'importe quelle autre anesthésie. Ce point intéressant mériterait une étude systématique que nous n'avons pas entreprise.

Les synergies médicamenteuses.

Tous les auteurs qui utilisent le flunitrazépam soulignent ses propriétés additives ou potentialisatrices (de Castro, 1972 [8]) vis-à-vis des analgésiques centraux, des anesthésiques généraux et des neuroleptiques.

1° *Renforcement des effets des analgésiques centraux par le flunitrazépam.*

En elle-même, cette synergie ne fait aucun doute. Elle est expérimentalement démontrée et, cliniquement, personne ne prétendrait qu'on puisse réussir, chez le sujet normal, des analgésies aussi complètes avec les analgésiques seuls. Un fait, tiré de notre expérience, l'objective : quand les analgésiques sont employés seuls (opérations chez des comateux), leur consommation est plus élevée (fourchette pour le fentanyl : 0,5 mg à 2,5 mg) qu'en association.

La question qui se pose est moins de vérifier le fait lui-même que de savoir si le pouvoir renforçateur (additif ou multiplicateur) est supérieur à celui de produits classiques, comme les barbiturates ou l'hydroxydione. Comparant deux séries parallèles d'anesthésies (chirurgie abdominale) conduites, la première avec la formule « méthohexital-fentanyl » et la seconde avec la formule « flunitrazépam-fentanyl », de Castro (8) enregistre dans la seconde une

réduction de 2/3 de la consommation de fentanyl (1 mg contre 3 mg). Nous n'avons personnellement pas eu la possibilité de faire des comparaisons analogues parce que les barbiturates sont abandonnés depuis plus de quinze ans à la Clinique de Neurochirurgie de Toulouse. Nous notons seulement que notre consommation moyenne de phénopéridine s'établit entre 3 mg et 10 mg par opération et que notre consommation moyenne de fentanyl s'établit entre 1 mg et 1,5 mg. Ce chiffre est plus fort que celui indiqué par DE CASTRO, mais ce n'est qu'une apparence. En effet, cet auteur travaille sous « curarisation totale » (c'est son expression) alors que nous travaillons sauf exception sans curare, ce qui change tout. Nos chiffres seraient sûrement plus bas que les siens dans les mêmes conditions.

Un autre argument, d'ordre historique, plaide en faveur de l'action renforçatrice des effets des morphiniques : l'assimilation au diazépam dont l'action renforçatrice est démontrée. Les premiers utilisateurs de cette molécule avaient pu, en leur temps, faire des comparaisons avec les produits antérieurs (1, 3,4). Cl. BORIES mentionnait dans sa thèse, en 1967, une réduction de 25 % des posologies de dextromoramide et de phénopéridine par rapport à celles connues autrefois avec les barbiturates et avec le chloréthiazol. Les doses avaient paru, au même auteur, inférieures sous diazépam aux doses sous neuroleptiques vrais.

Comme cela avait été fait avec le diazépam (3, 4), nous avons observé le renforcement et le démasquage par le flunitrazépam de la dépression respiratoire morphinique : une dose non apnéisante ou faiblement dépressive de phénopéridine ou de fentanyl devient secondairement apnéisante après injection d'une dose non apnéisante de flunitrazépam. Une preuve qu'il s'agit bien d'un renforcement de morphinique et non l'inverse semble donnée par le fait que l'apnée est levée par la nalorphine. Ce phénomène avait été décrit sous le nom de « *potentialisation rétrograde* » (3). GESTIN (15) l'a signalée comme nous.

2° *Renforcement de l'effet hypnotique du flunitrazépam par ses adjuvants.*

Encore plus intéressant nous paraît être le renforcement en intensité et en durée de l'effet hypnotique du flunitrazépam par les produits associés.

L'injection intraveineuse d'une dose de 1,5 mg de flunitrazépam seul chez un sujet normal et non préparé entraîne un sommeil non anesthésique dont la durée clinique est, au maximum, de une à deux heures, mais qui devient réversible à partir de la trentième minute par de simples excitations auditives et plus tôt par des stimulations algiques. Il est extrêmement curieux de constater que, chez un sujet prémédiqué (mais non dormant), la même dose, accompagnée de morphiniques et de N_2O entraîne une anesthésie de durée indéfinie (2 à 10 heures) ! La même chose avait été constatée avec le diazépam (3, 4). En lui-même l'inter-renforcement des hypnotiques (diazépines, barbiturates ou autres), des morphiniques, des neuroleptiques et du N_2O est une banalité dont la première idée remonte à Claude Bernard. Ce qui frappe avec le flunitrazépam, c'est *son intensité.*

Les modifications respiratoires.

1° *Modifications spirographiques.*

Le flunitrazépam, injecté par voie veineuse, à la dose de 1 à 2 mg, *déprime discrètement la ventilation.* Les enregistrements spirographiques objectivent une diminution de volume courant de 20 à 30 % pendant 1 à 5 minutes (pouvant exceptionnellement aller jusqu'à une courte apnée), accompagnée ou non d'une tachypnée (incomplètement compensatrice). Le volume minute est diminué ; cette diminution peut atteindre 25 % et durer 1 à 5 minutes. En même temps, la consommation d'oxygène est abaissée. Nos constatations sont superposables à celles faites par le Professeur J. du Cailar (communication personnelle). Il n'y a pratiquement pas de différence entre les effets du flunitrazépam et ceux du diazépam. Ces effets sont très inférieurs à ceux des barbiturates, en intensité comme en durée.

L'enregistrement de la ventilation par les variations d'impédance thoracique ou par les variations de pression intra-trachéale (*fig.* 3) objective aussi le phénomène sans le quantifier en volume. Les enregistrements que nous avons faits chez le chien l'illustrent également avec toute la netteté désirable (*fig.* 2 b).

Retenons que la dépression respiratoire imputable au diazépam est un épisode d'induction.

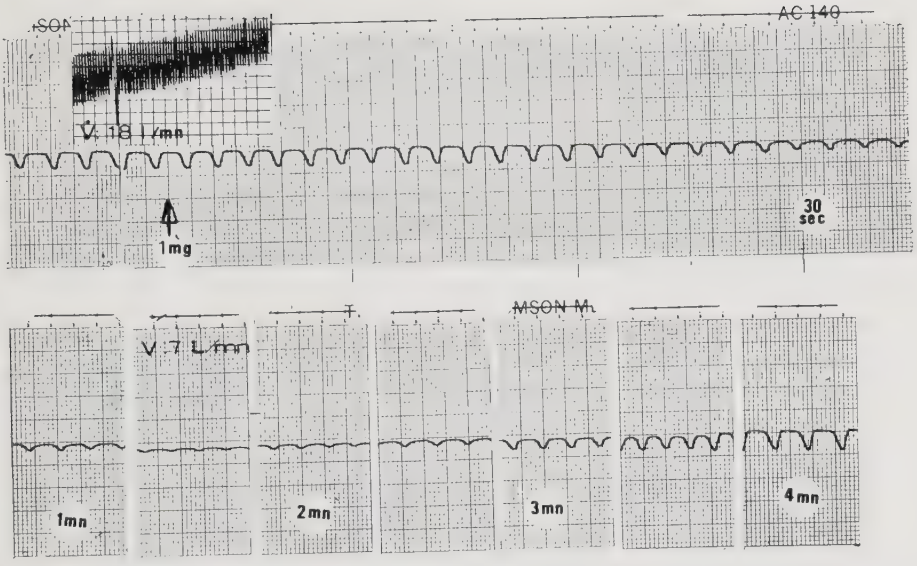


Fig. 3

Dépression respiratoire après injection I.V. de 1 mg de flunitrazépam. Il s'agit d'un traumatisé cérébral hyperventilant à 18 l/mn chez qui la respiration a été enregistrée par captation des pressions intra-trachéales (on ne saurait en tirer aucun renseignement volumétrique). On voit que la dépression respiratoire est instantanée, qu'elle dure environ trois minutes et que le retour à l'état antérieur est complet à la quatrième minute.

N'oublions pas de souligner que, en dehors de son effet dépresseur propre, le flunitrazépam accentue considérablement la dépression des morphiniques.

2° *Modifications de l'équilibre acido-basique.*

En ventilation spontanée (tableau VIII, figure 4), l'équilibre acido-basique se place dans la zone d'acidose ventilatoire avec une tendance à l'acidose métabolique (partiellement explicable par les transfusions, le mannitol sursaturé intraveineux, etc.). La tendance hypercapnique per-anesthésique est moins liée à l'effet dépresseur fugace du flunitrazépam qu'aux morphinomimétiques de synthèse (potentialisés après coup par le flunitrazépam). On note dans notre série deux alcaloses ventilatoires modérées, explicables par une certaine hyperpnée algique, en d'autres termes par une certaine insuffisance d'analgésie.

En ventilation mécanique (tableau IX, figure 5), la tendance alcalosique est évidemment habituelle. A côté d'un certain nombre d'alcaloses très pures, on note souvent une évolution vers la compensation. Dans un nombre appréciable de cas, la PCO_2 se situe entre 30 et 25 mm Hg. Dans deux cas seulement, la PCO_2 est légèrement inférieure à 25 mm Hg, ce chiffre constituant un seuil à ne pas franchir, car selon Laborit et Huckabee (20), il existe au-delà un risque d'effet hypoxémiant et lactacidémiant.

Cinq ou six cas atypiques (acidose métabolique ou ventilatoire) apparaissent dans notre série ; ils sont attribuables à des situations antérieures à l'anesthésie ; c'est ainsi que les deux acidoses ventilatoires en position véritablement ectopique sur le Davenport de la figure 5 concernent deux pulmonaires chroniques dont un suppurant opéré d'un abcès du cerveau métastatique.

Si l'on compare nos résultats avec ceux enregistrés dans d'autres séries anesthésiques (tableau VIII), on s'aperçoit qu'ils n'ont rien d'original. Ils sont superposables à ce qu'il est classique d'observer au cours de toute anesthésie. Ils se recoupent aussi avec ce qui avait été noté avec le diazépam dans la thèse de Cl. Bories en 1967. Par rapport à un travail antérieur avec le diazépam (6), nos moyennes sont superposables pour ce qui est de la ventilation instrumentale

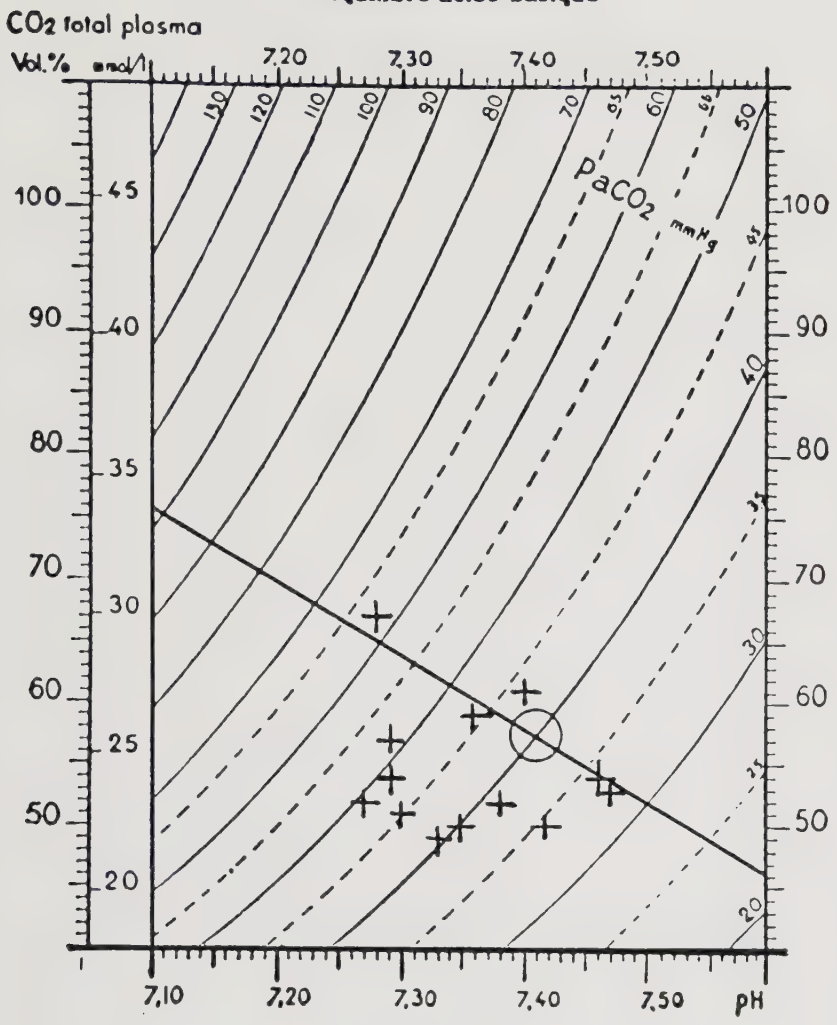


Fig. 4

Equilibre acido-basique per-opératoire en ventilation spontanée (patients non choisis et présentant éventuellement des déséquilibres antérieurs) = 12 cas.

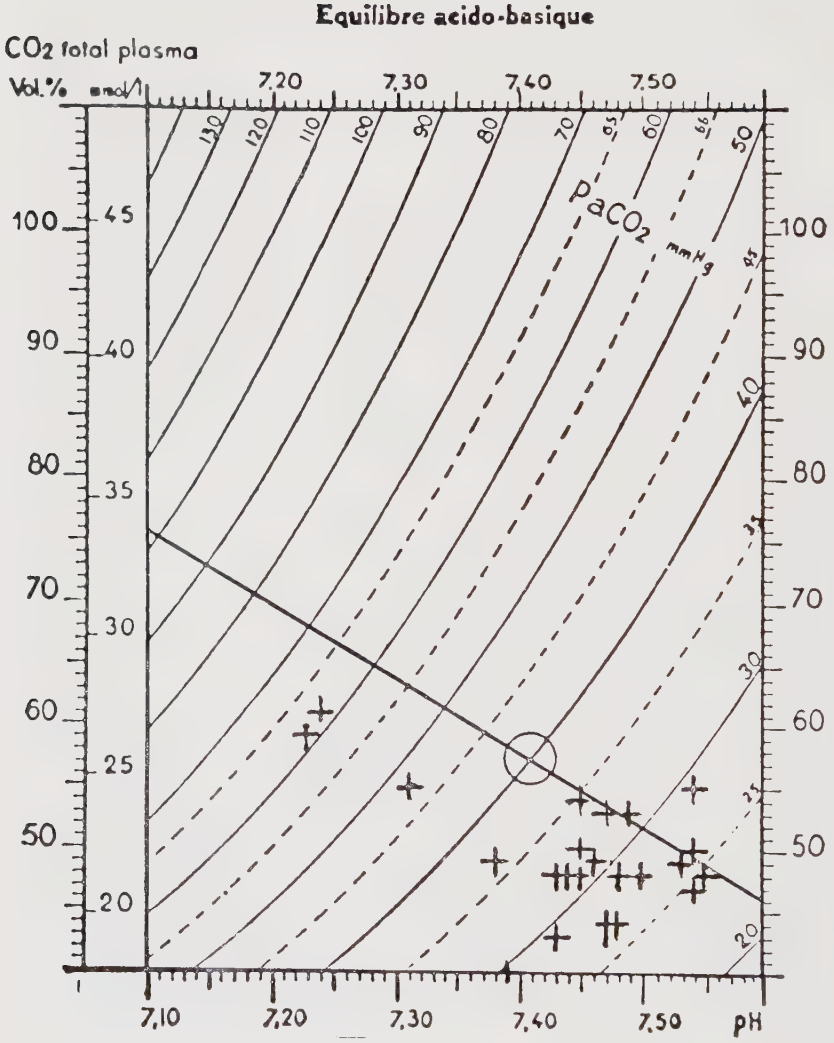


Fig. 5

Equilibre acido-basique per-opératoire en ventilation instrumentale (patients non choisis et présentant éventuellement des déséquilibres antérieurs) = 23 cas.

TABLEAU IX

Modifications per-anesthésiques des gaz du sang :
Valeurs moyennes et extrêmes - Deux statistiques antérieures

	Ventilation spontanée			Ventilation instrumentale		
	Nous	Campan et coll., 1971	Slater 1966	Nous	Campan et coll., 1971	Slater 1966
pH	7,30 (7, 13 à 7,47)	7,31		7,44 (7,23 à 7,55)	7,44	7,52
$PaCO_2$ (mm Hg)	49,9 (33 à 72)	53		33,9 (24 à 62)	34	27
CO_2 (vol.)	54,5 (44 à 67)	60		51,9 (40 à 61)	52	
PaO_2 (mm Hg)	131	148		153	133	206
SaO_2 (%)	95,1	98		97,9		

Les PaO_2 et SaO_2 s'entendent à un taux d'O_2 de 40-50 % dans le mélange inhalé.

comme pour ce qui est de la ventilation spontanée. Toutefois, il faut bien souligner que *les moyennes sont sans valeur* en pareille matière, étant donnée la dispersion très large des cas. C'est pourquoi nos résultats, comme ceux de tous les travaux dans ce domaine, doivent être jugés analytiquement comme nous le faisons.

3° *Modifications de l'oxygène sanguin.*

Les chiffres rapportés au tableau IX concernent des malades tout-venant (dont certains accusaient une désaturation antérieure). Ils montrent seulement qu'il est possible d'obtenir sous narcose au flunitrazépam des PO_2 et des saturations convenables.

En réalité, le flunitrazépam n'intervient directement pas dans les problèmes d'oxygénation qui dépendent uniquement de l'état pulmonaire antérieur du malade, des procédés de ventilation et des proportions de N_2O dans le mélange gazeux inhalé ; aussi nous a-t-il paru inutile de procéder à une analyse détaillée de nos chiffres.

4° *Remarques sur les gazométries.*

Nous n'avons pas exploré les variations gazométriques à l'induction et dans la phase post-anesthésique. Nous ne pensons pas qu'elles offrent des caractères particuliers par rapport à ce qu'il est habituel d'observer avec n'importe quel autre produit.

Les chiffres recueillis en per-opératoire n'offrent en définitive qu'un intérêt réduit. En effet, d'une part, ils s'inscrivent, sans autre particularité, dans la ligne générale de ce que l'on observe au cours de toute anesthésie normalement conduite et, d'autre part, ils dépendent moins du produit que du mode de ventilation et de la situation pathologique antérieure. Ceci étant dit, il nous a cependant paru bon de les mentionner pour en montrer précisément la conformité et les aléas.

On retiendra seulement que le flunitrazépam possède, comme le diazépam, un effet dépresseur non négligeable à l'induction dont il faut techniquement tenir compte, bien qu'il soit

peu important en comparaison de celui des barbiturates. Rappelons que la préventilation dont nous avons parlé au chapitre des techniques a précisément pour but de prévoir et de pallier l'ensemble des déficits gazométriques de l'induction.

LES EFFETS CARDIO-VASCULAIRES.

La fiche pharmacodynamique générale du produit indique l'absence d'effets cardio-vasculaires majeurs. Toutefois, le flunitrazépam paraît avoir, comme le diazépam, une composante cholinergique qui explique sans doute les modifications de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle, que nous avons personnellement enregistrées.

TABLEAU X

Variations tensionnelles (de plus de 30 % pendant plus de 15 mn) du flunitrazépam comparé à cinq types d'anesthésie générale.

Agent principal	Hypotensions ⩾ 30 % ⩾ 30 %	Hypertensions ⩾ 15 mn ⩾ 15 mn
Thiopenthal (1951)	40 %	19 %
Chlorpromazine (1953)	33 %	17 %
Droleptan (1961)	14 %	15 %
Gamma OH (1961)	10 %	29 %
Diazépam (1963)	12 %	24 %
Flunitrazépam (1974)	10 %	25 %

1° *Modifications de la fréquence cardiaque.*

Elle est abaissée d'une façon générale chez les sujets normaux et chez les sujets présentant une tachycardie sinusale antérieure. Dans nos observations, *une bradycardie à 60 est la règle,* chez les sujets non atropinisés et même atropinisés par voie I.M. pré-opératoire et l'on observe des rythmes à 40. La bradycardie est toujours rapidement réductible par atropinisation intraveineuse extemporanée à des doses de l'ordre de 1/4 à 1/2 mg. Il nous est arrivé de

recourir à des doses filées d'isoprénaline (à titre expérimental plutôt que par nécessité). L'effet en est spectaculaire, voire excessif si l'on n'y veille.

Etant donné leur caractère bénin, progressif, aisément réductible, ces bradycardies ne nous paraissent pas imposer une atropinisation préalable systématique. En tout cas, l'absence d'atropinisation préalable ne nous paraît pas être une faute professionnelle, et ceci d'autant moins que les effets préventifs de ladite atropinisation sont inconstants et fugaces. Les chutes de fréquence méritent seulement d'être prévues et surveillées. Notre opinion sur ce point est radicalement différente de celle de DE CASTRO (8) pour qui ces modifications sont négligeables.

2° *Modifications de la pression artérielle.*

Nous sommes d'accord avec la plupart des auteurs pour dire que la pression artérielle est peu modifiée.

Une chute tensionnelle immédiatement consécutive à l'injection est toutefois possible. Elle est fugace, spontanément réversible, inférieure à 20 % chez le sujet normotendu et normovolémique. Il ne faudrait pas négliger l'éventualité de chutes tensionnelles un peu plus importantes et de durée un peu plus prolongée chez les sujets hypertendus artériels, chez les hypo-volémiques, les grabataires et chez les patients hyperventilés. Notre série contient deux cas où il s'est produit à l'induction une chute de T.A. de 30 % et d'une durée de 5 à 15 minutes (facile réversibilité dans les deux cas).

Le comportement tensionnel per-opératoire est bon. Nous nous sommes livrés à ce sujet à une comptabilité fastidieuse mais instructive : sur 50 observations prises au hasard, nous avons compté les variations tensionnelles per-opératoires excédant 30 % et dépassant la durée continue de 15 minutes (tableau X). Nous avons relevé 10 % d'hypotensions artérielles et 25 % d'hypertensions artérielles. Un contrôle analogue avait été fait autrefois à la Clinique de Neurochirurgie de Toulouse avec quatre autres produits : le diazépam, l'hydroxybutirate, la chlorpromazine et le thiopental. Nous avons donc pu faire des comparaisons. Pour ce qui est des chutes tensionnelles, le flunitrazépam est le mieux placé de tous les produits étudiés ; les scores parais-

sent même meilleurs que ceux du diazépam ; ils sont sensiblement les mêmes que ceux enregistrés avec le gamma-hydroxybutyrate de sodium, ce qui paraît assez remarquable.

Ceci nous paraît suffisamment certain pour poser une indication du flunitrazépam dans les interventions en position assise. Ce point de technique doit être expliqué. Les interventions en position assise sont plus ou moins classiques en neurochirurgie, mais restent redoutées par certains à cause des chutes tensionnelles qui peuvent se produire sous anesthésie générale. C'est la raison pour laquelle Th. de MARTEL, qui en fut le promoteur, instaura l'anesthésie locale de préférence à la générale. A la Clinique de Neurochirurgie de Toulouse, la position opératoire assise est une règle depuis 1956 pour les interventions sur la convexité hémisphérique, sur la fosse postérieure ou le rachis cervical ; elle n'a été considérée comme réalisable qu'à partir du moment où l'on a disposé de produits anesthésiques ne perturbant pas les régulations tensionnelles : le gamma-hydroxybutyrate, les butyrophénones et les benzodiazépines. Le diazépam fut, en ce sens, un progrès en 1961, le flunitrazépam s'inscrit dans la ligne de son prédécesseur.

Nous apporterons trois arguments en faveur de l'appropriation du flunitrazépam à la narcose en position assise :

1° Sur 44 interventions en position assise, nous n'avons enregistré que 7 % de chutes tensionnelles de plus de 30 % et d'une durée supérieure à 15 minutes (exemptes de suites fâcheuses ou douteuses). Cette proportion est plus basse que celle enregistrée dans les interventions toutes positions. Il ne semble donc pas y avoir de sensibilisation.

2° Pendant la durée du passage de la position couchée à la position assise, la T.A. est restée inchangée 21 fois, s'est élevée (plus ou moins durablement) 14 fois (*fig.* 6) et s'est abaissée 9 fois de moins de 30 % et pour une durée inférieure à 15 minutes.

3° Dans 11 cas de notre série, la position assise a été à 90°. Il va de soi que la position assise absolue est celle qui demande la plus grande stabilité tensionnelle. Nous relevons un seul cas de chute tensionnelle prolongée (30 mn), de 40 % de la valeur de départ. La cause en était hémorragique

(hémorragie subite avec retard de compensation). Les suites en furent bénignes, bien que la sémiologie ait traduit un approfondissement du niveau de narcose pendant la durée de l'hypotension. Précisons que les interventions de ce type (exérèses tumorales dans la fosse postérieure) sont souvent longues (jusqu'à 8 heures).

Bien peu d'agents anesthésiques, à notre connaissance, garantissent une aussi bonne stabilité tensionnelle (le gamma OH et le diazépam mis à part) pendant une durée aussi longue.

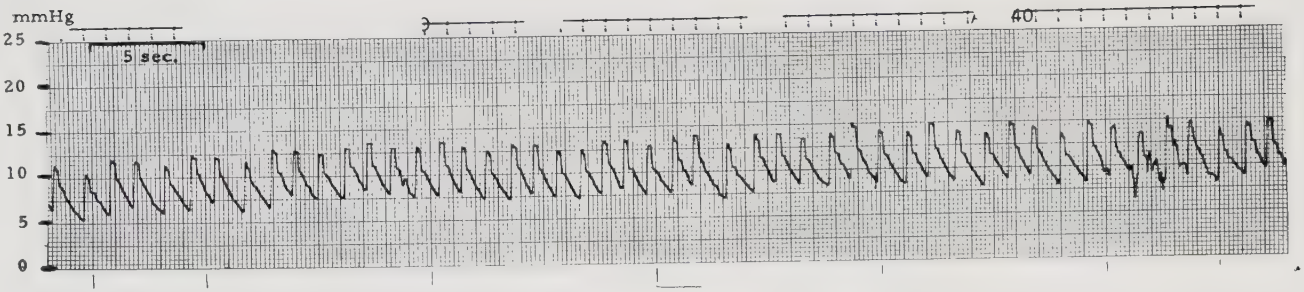


Fig. 6

La pression artérielle pendant le passage en position assise (45°)

(Obs. n° 98. — Evacuation d'un hématome intra-cérébral spontané chez une patiente de 16 ans) : augmentation de la T.A.

CONCLUSIONS

1. — Il était logique d'envisager l'emploi du flunitrazépam en neuro-anesthésie. Ses propres propriétés pharmacologiques, sa proche parenté avec le diazépam qu'on utilise depuis bientôt quinze ans dans ce domaine et, par ailleurs, les travaux sur l'utilisation du produit dans d'autres domaines, fournissaient des bases solides à nos essais.

2. — Nous nous sommes d'abord posé la question fondamentale de savoir quels étaient les effets de cette molécule sur la pression intra-crânienne. D'après l'étude expérimentale chez le chien, réalisée au Laboratoire de la Clinique de Neurochirurgie de Toulouse, il semble que l'on puisse apporter un élément favorable de réponse à cette question qui n'avait jamais été envisagée, croyons-nous.

— 3. — Nous avons rapporté 100 observations d'anesthésies neurochirurgicales, dont 48 en chirurgie cérébrale, où cette molécule a servi d'agent narcotique principal en association avec des analgésiques. Elles prouvent, comme on pouvait l'espérer, que le flunitrazépam est exempt d'action hémodynamique générale dépressive (pouvant retentir sur l'hémodynamique cérébrale), qu'il permet un contrôle respiratoire total et qu'il procure une narcose remarquablement liminale et réversible (de type « protoxydo-dépendante »).

4. — Nous regrettons de n'avoir eu ni le temps, ni les moyens d'aborder deux problèmes : celui des effets directs du flunitrazépam sur la vasomotricité cérébrale, celui de ses effets métaboliques (consommation d'O_2, consommation de glucose, production d'acide lactique, etc.).

Concernant ce couple de paramètres, on en est réduit à des hypothèses en partant de ce qu'on sait des effets systémiques de la substance. Il y a là un sujet de recherches ultérieures tant chez l'homme que chez l'animal.

Il faut dire que beaucoup de produits en usage, comme les morphinomimétiques, la plupart des neuroleptiques, et le diazépam, sont tout aussi mal connus sous cet angle.

5. — Compte tenu de ces lacunes, les faits positifs que nous avons recueillis plaident en faveur de l'utilisation du flunitrazépam en neuro-anesthésie et, notamment, pour les interventions en position assise.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Toulouse, le 13 juin 1974

Le Président de l'Université Paul-Sabatier

L. LARENG.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bories (Cl.) : Contribution à l'étude du diazépam en anesthésiologie neurochirurgicale. *Thèse,* Toulouse, 1967.
2. Boutonnet (M.) : L'analyse des gaz du sang en anesthésiologie neurochirurgicale. *Thèse,* Toulouse, 1969.
3. Campan (L.) et Espagno (M.-Th.) : Notes sur le diazépam en anesthésiologie. *Ann. Anesth. Franç.,* 1964, t. V, VII, 711-720.
4. Campan (L.) et Espagno (M.-Th.) : Bilan actuel du diazépam en anesthésiologie. *Ann. Anesth. Franç.,* 1966, VII, spécial 1, 193-202.
5. Campan (L.), Espagno (M.-Th.), Boutonnet (M.), Bauvin (M.-J.) et Bories (Cl.) : La narcose protoxydo-dépendante. *Réunion de l'Association des Anesthésistes Français,* 1er mars 1971, Lyon.

5. *bis* Campan (L.) : Intérêt des modifications des réflexes ostéo-tendineux et cutané-plantaire sous narcose au diazépam en chirurgie cérébrale. *Méd. Hyg.* (Genève), 1971, 29, n° 983, 1703-1706.

6. Campan (L.), Espagno (M.-Th.) et Boutonnet (M.) : Dynamique des modifications per-anesthésiques des gaz du sang. *Ann. Anesth. Franç.,* janvier-février-mars 1971, tome XI, n° 1.
7. Du Cailar (J.), Gestin (Y.) et Galibert (A.-M.) : Utilisation du diazépam (Valium) comme agent narcotique d'induction en narco-ataralgésie. A propos de 300 observations. *Ann. Anesth. Franç.,* 1966, VII, spécial 1, 203-209.
8. De Castro (J.) : L'utilisation en anesthésiologie du RO 4200. Premières observations cliniques. *Ars Medici,* 1972, n° 8.
9. Fitch (W.), Mc Dowald (D. G.) et Jennet (W. B.) : The influence of neuroleptanalgesic drugs on cerebral fluid pressure. *Brit. J. Anesth.,* 1969, *41,* 800.
10. Gastaut (H.) et coll. : Mise en évidence par une méthode de « screening » des propriétés anti-épileptiques exceptionnelles d'une benzodiazépine nouvelle. *Rev. Neur.,* 1969, 120, juin n° 6, 402-407.
11. Gastaut (H.) : A propos de l'action anti-épileptique des benzodiazépines. *Symposium International sur les benzodiazépines,* novembre 1971, Milan, 29.
12. Gayral (L.) et Campan (L.) : Un neuroleptoïde, le diazépam. *Revue Méd. Toulouse,* 1966, II, 849-859.
13. Gayral (L.), Campan (L.), Candebat (L.), Roux (G.) et Puyuelo (R.) : Le diazépam. Nouvelles réflexions. *Encéphale,* 1956, *6,* 555-565.
14. Gestin (Y.) : Possibilités anesthésiologiques du RO 4200. A propos de 200 observations. *Confrontation,* 18 mars 1972, Roche S.A., Paris.

15. Gestin (Y.) : Introduction d'une nouvelle diazépine en anesthésiologie : RO 4200. XXII[e] Congrès National d'Anesthésie et Réanimation, Paris, mars-avril 1972. *Ann. Anesth. Franç.*, octobre-novembre-décembre 1972, XIII, n° 4, 541-546.

16. Horsley (V.) : On the technique of operations on the central nervous system. *Brit. Med. J.*, 1906, *2*, 411.

17. Ingvar (D. H.) et Nilson (E.) : Central nervous effect of neuroleptanalgesia as induced of haloperidol and phenoperidine. *Anesth. Scand.*, 1961, *5*, 85.

18. Jennet (W. B.), Barker (J.), Fitch (W.) et Mc Dowall (D. G.) : Effects of anesthesia on intracranial pressure in patients with intracranial space occupying lesions. *Lancet*, 1969, *1*, 61-64.

19. Kjalquist (E. A.) et Siesjo (B. K.) : Influence of the plasma potentiel. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 1968, suppl. 2.

20. Laborit (G.) : Cerveau et anesthésiologie. XVI[e] Congrès National d'Anesthésie-Réanimation. In *Ann. Anesth. Franç.*, 1966, n° 2.

21. Lazorthes (G.) et Campan (L.) : *Presse Médicale*, 1952, *60*, 645.

22. Lecron (L.), Lévy (D.), Collard (C.), Delville (F.) et Toppet (E.) : Etude clinique préliminaire d'une nouvelle benzodiazépine, le RO 4200, en anesthésie. *Ars Medici*, 1972, n° 8.

23. Ritsema Van Eck (C. R.) : Neuroleptanalgesia. *Int. Anest. Clin.*, 1965, *3*, 659.

24. Smith (A. L.) et Wollman (H.) : Cerebral blood flow and metabolism : effects of anesthesia drugs and techniques. *Anesthesiology*, 1972, *36*, n° 4, 378-400.

25. Tasker (R. P.) et Marshall (B. M.) : Analgesia for surgical procedures performed on conscious patients. *Canad. Anaesth. Soc. J.*, 1965, *12*, 29.

26. Wyte (S. R.), Shapiro (H. M.), Turner (P.) et Harris (A. B.) : Ketamine induced intracranial hypertension. *Anesthesiology*, 1972, *36*, n° 2, 174-176.

27. Cano (J.-P.) : Contribution à l'étude pharmacologique et toxicologique du diazépam et de quelques autres benzodiazépines. *Thèse*, Marseille, 1969.

28. Huckabee (W. E.) : Relationships of pyruvate and lactate during anaerobic metabolism. Effects of infusion of pyruvate or glucose and of hyperventilation. *J. Clin. Invest.*, 1958, *37*, 244-254.

29. Gordon (D.) et Mc Dowall : Physiology of the cerebrospinal fluid. *I.A.C.*, 1973.

30. Campan (L.) et Lazorthes (Y.) : Effets de trois benzodiazépines sur la P.I.C. du chien. *IV[e] Congrès Européen d'Anesthésiologie*, 5-11 septembre 1974, Madrid.

Imprimerie FOURNIÉ
27, boulevard Riquet, 27
T O U L O U S E
3-74 - D. L. 74-2 - 2410